

Farmakološki profil lijekova u terapiji sindroma iritabilnog crijeva

Herek, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:163:305100>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

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



Sara Herek

Farmakološki profil lijekova u terapiji sindroma iritabilnog crijeva

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

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

Zahvaljujem prof. dr. sc. Lidiji Bach Rojecky na mentorstvu i stručnom vodstvu u izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem na strpljenju i ljubaznosti koje je pokazala u mentorstvu. Posebno hvala mojoj obitelji i najdražim prijateljima koji su bili iznimna podrška i vjerovali u mene tijekom cijelog studija i izrade diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.2. Patofiziologija.....	2
1.2.1. Psihološki stres i poremećaj mikrobiote	3
1.2.2. Infekcija i upala.....	4
1.2.3. Genetska predispozicija	5
1.2.4. Poremećaj motiliteta – uloga serotonina	5
1.2.5. Visceralna preosjetljivost.....	6
1.3. Klinička slika i dijagnostika	7
1.3.1. Klinička slika sindroma iritabilnog crijeva	7
1.3.2. ROME kriteriji	9
1.3.3. Ostali dijagnostički postupci.....	10
1.4. Liječenje sindroma iritabilnog crijeva	11
1.4.1. Opći princip primjene farmakološke terapije.....	11
1.4.1.1. Antidijarioci i laksativi.....	11
1.4.1.2. Spazmolitici.....	12
1.4.1.3. Lijekovi s djelovanjem na serotoninske receptore	13
1.4.1.4. Antidepresivi	13
1.4.1.5. Antibiotici i probiotici	14
1.4.2. Tjelovježba.....	14
1.4.3. Psihoterapijske mogućnosti	15
1.4.4. Prilagođena prehrana.....	16
2. OBRAZLOŽENJE TEME	19
3. MATERIJALI I METODE	20
4. REZULTATI I RASPRAVA	21
4.1. Farmakološki profil lijekova za liječenje konstipacije	21
4.1.1. Osmotski laksativi.....	21
4.1.2. Sekrecijski laksativi	21
4.1.2.1. Lubiproston	21
4.1.2.2. Linaklotid	23
4.1.3. 5-HT ₄ agonisti	24
4.1.3.1. Prukaloprid	24
4.2. Farmakološki profil lijekova za liječenje dijareje	26
4.2.1. Lijekovi koji djeluju na opioidni sustav.....	26

4.2.1.1. Loperamid	26
4.2.1.2. Eluksadolin.....	27
4.2.2. Sekvestranti žučnih kiselina.....	29
4.2.2.1 Kolestiramin	29
4.2.3. Antagonisti 5-HT ₃ receptora	30
4.2.3.1. Alosetron	31
4.2.3.2. Ondansetron	32
4.2.3.3. Ramosetron.....	33
4.3. Farmakološki profil spazmolitika	35
4.3.1. Izravni spazmolitici.....	35
4.3.1.1. Mebeverin.....	35
4.3.1.2. Drotaverin.....	37
4.3.2. Antikolinergici	38
4.3.2.1. Butilskopolamin (hioscin-butilbromid).....	38
4.3.3.1. Alverin citrat	40
4.3.3.2. Otilonij bromid.....	42
4.3.3.3. Pinaverij bromid	43
4.4. Farmakološki profil antidepresiva	44
4.4.1. Triciklički antidepresivi	45
4.4.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina	47
4.5. Farmakološki profil antibiotika	48
4.5.1. Rifaksimn.....	48
4.6. Nove terapije za sindrom iritabilnog crijeva	50
4.6.1. Plekanatid.....	50
4.6.2. Tenapanor	51
4.7. Uloga farmaceuta u savjetovanju pacijenata s IBS-om	52
5. ZAKLJUČAK.....	54
6. LITERATURA	56
7. SAŽETAK.....	63
7. SUMMARY.....	64
8. Temeljna dokumentacijska kartica	

1. UVOD

Sindrom iritabilnog crijeva (engl. *irritable bowel syndrome*, IBS) funkcionalni je poremećaj crijeva koji karakterizira kompleksan skup simptoma, pri čemu dominiraju kronična abdominalna bol i poremećaj u pražnjenju crijeva. Spada u skupinu funkcionalnih poremećaja gastrointestinalnog sustava i najčešći je takav poremećaj uz dispepsiju i konstipaciju. Patogeneza i patofiziologija funkcionalnih poremećaja nisu u potpunosti razjašnjene zbog odsutnosti strukturnih simptoma i specifičnih. Posljedica su kompleksnih interakcija brojnih bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika (Holtmann i sur., 2016).

Osnovna podjela i klasifikacija bolesti temelji se na obrascu pražnjenja crijeva tako da se većina pacijenata može podijeliti u 3 skupine: IBS s dijarejom, IBS s konstipacijom i miješani tip IBS-a u kojem se izmjenjuju faze dijareje i konstipacije. Dijagnostika sindroma iritabilnog kolona složen je proces koji zahtjeva procjenu prisutnih simptoma, isključivanje drugih bolesti (upalne bolesti crijeva, kolorektalni karcinom...), a uključuje uzimanje detaljne anamneze, kvalitetan fizički pregled i procjenu simptoma prema Rome IV kliničkim smjernicama za dijagnostiku IBS-a. Postavljanje dijagnoze najčešće je otežano i dugotrajno zbog promjenjivog vremenskog tijeka bolesti, a određeni simptomi mogu oponašati druge, slične poremećaje, kao što je intolerancija na određenu vrstu hrane (npr. laktoza). Također, ne postoje specifični biomarkeri i jednostavni testovi koji bi ukazivali na prisutnost bolesti.

Kroz godine istraživanja bolesti, postavljanja dijagnoze i liječenja kliničari su se oslanjali na razne preporuke i smjernice među kojima su najznačajnije *Manning criteria*, *Kruis criteria* i *Rome criteria*. Manning i Kruis smjernice nisu se pokazale dovoljno specifične i primjenjive u kliničkoj praksi, dok su se Rome smjernice prihvale u praksi i razvijale kroz godine. Danas je aktualna 4. inačica Rome smjernica po nazivom *Rome IV criteria* objavljena 2016. godine. Rome IV kriteriji definiraju sindrom iritabilnog kolona kao funkcionalni poremećaj crijeva u kojem je rekurentna bol povezana s procesom defekacije i promjenama u učestalosti pražnjenja crijeva (konstipacija, dijareja). Da bi se IBS dijagnosticirao, simptomi se prvi put moraju pojaviti 6 mjeseci prije dijagnoze i moraju biti prisutni zadnja 3 mjeseca (Lacy i Patel, 2017).

1.1. Epidemiologija

Sindrom iritabilnog crijeva najčešći je poremećaj funkcije crijeva te prema procjenama zahvaća 1 od 10 ljudi u svijetu. Prevalencija se razlikuje među državama, geografskim područjima, spolovima i ovisi o kriterijima koji se koriste za dijagnostiku u određenom trenutku. To potvrđuje meta-analiza koju su proveli R. Lovell i A. Ford 2012. godine, a

uključeno je 80 studija s ukupno 260 960 sudionika iz različitih dijelova svijeta. Područja na kojem je provedeno najviše studija uključuju Sjevernu Europu i Jugoistočnu Aziju, a nešto manje studija dolazi iz Južne Amerike, Južne Azije, Afrike. Prosječna prevalencija IBS-a prema meta-analizi iznosi 11,2% te je utvrđeno da žene češće obolijevaju od muškaraca. Omjer oboljelih žena i muškaraca iznosi 1,67. Relativna razlika proizlazi iz omjera prevalencije bolesti u žena (14%) i prevalencije bolesti u muškaraca (8,9%). IBS zahvaća sve dobne skupine te je primijećeno da je više od 50% pacijenata prve simptome primijetilo prije 35-te godine života. Iznad 50-te godine života prevalencija se smanjuje za 25%. Socioekonomski status nije jasno povezan sa pojavnošću IBS-a i ne postoji dovoljno studija koje bi obrazložile takvu povezanost (Lovell i Ford, 2012). Postoje samo pretpostavke da je IBS bolest ljudi slabijeg ekonomskog statusa koji si ne mogu priuštiti kvalitetnu, balansiranu prehranu i imaju lošiju kvalitetu života te samim time lošije ishode liječenja. S druge strane, IBS se povezuje s ljudima boljeg ekonomskog statusa i stresnijim poslovima s većim odgovornostima (Canavan i sur., 2014).

U kontinentalnoj Hrvatskoj provedene su 3 epidemiološke studije - na području Zagreba 2002., Bjelovarsko-bilogorske županije 2008. i Osječko-baranjske županije 2011. godine. U studijama se promatrala pojavnost IBS-a u odnosu na rizične čimbenike poput spola, indeksa tjelesne mase i razine obrazovanja. Rezultati na reprezentativnom uzorku pokazali su visoku prevalenciju IBS-a na ispitivanim područjima - u Zagrebu iznosi 28 %, u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji 26,52 % i u Osječko-baranjskoj iznosi 29,16 %. Ovom je studijom pokazano da žene obolijevaju više od muškaraca što se slaže s globalnom statistikom. U Zagrebu i Bjelovarsko-bilogorskoj županiji vidljiva je povezanost većeg indeksa tjelesne mase s pojavom bolesti, dok se ta povezanost u Osječko-baranjskoj županiji nije pokazala. Također, u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji utvrđena je veća pojavnost IBS-a u ljudi nižeg obrazovanja. Općenita slika dobivena ovom studijom ukazuje na znatno učestaliju pojavu IBS-a u Hrvatskoj u odnosu na globalni prosjek, međutim za cjelokupnu sliku potrebno je prikupiti podatke iz ostalih županija (Grubić i sur., 2014).

1.2. Patofiziologija

Sindrom iritabilnog crijeva dugo se smatrao isključivo funkcionalnim poremećajem, jer nisu pronađene patološke promjene na crijevima kao što su npr. lezije ili oštećenje mukoze. Danas se IBS definira kao heterogeni poremećaj s nekoliko različitih mehanizama odgovornih za pojavu bolesti, uključujući poremećaj u komunikaciji crijeva i mozga (engl. *brain-gut axis*), prehranu, genetske faktore, infekcije i poremećaje u crijevnoj mikrobioti,

slabu upalu crijevne mukoze, aktivnost imunološkog sustava, promjene u permeabilnosti crijeva te poremećaj u lučenju žuči od kojih će ovdje biti objašnjeni najrelevantniji (Holtmann i sur., 2016).

1.2.1. Psihološki stres i poremećaj mikrobiote

Okolišni i psihosocijalni čimbenici imaju vrlo važnu ulogu u nastanku i razvoju sindroma iritabilnog crijeva zbog utjecaja na regulaciju komunikacije između središnjeg živčanog sustava i enteričkog živčanog sustava. Pacijentima ne predstavljaju problem samo crijevni simptomi bolesti, već navode psihičko opterećenje koje utječe na normalnu dnevnu rutinu, misli, emocije. Prisutan je osjećaj gubitka slobode, strah, osjećaj gubitka kontrole i sram te posljedično tome izbjegavanje socijalizacije (Surdea-Blaga i sur., 2012).

Uočeno je da su određeni psihički poremećaji učestali u populaciji koja boluje od IBS-a, npr. poremećaji raspoloženja (depresija), anksiozni poremećaji (generalizirani anksiozni poremećaj, panični poremećaj) te somatoformni poremećaji (Tosic-Golubovic i sur., 2010). Jedna studija ukazuje da je prevalencija depresije u promatranoj skupini koja boluje od IBS-a 31,4 %, u skupini koja boluje od upalnih bolesti crijeva 21,4 % te 17,5 % u kontrolnoj skupini. Za generalizirani anksiozni poremećaj istraživanje je također pokazalo veću prevalenciju u skupini oboljelih od IBS-a (16,5 %) u odnosu na kontrolnu skupinu (3,3 %). Somatoformni poremećaji zastupljeni su u oko 25 % pacijenata oboljelih od IBS-a u odnosu na opću populaciju u kojoj je prevalencija takvih poremećaja između 0,1 i 0,2 % (Surdea-Blaga i sur., 2012).

Studija iz 2013. godine otkriva povezanost povećane razine stresa s razvojem IBS-a. Uočeno je da proživljavanje intenzivnih i dugotrajnih stresnih situacija zaista rezultira pojavom bolesti nakon kraćeg vremena, odnosno pacijenti koji do tada nisu imali dijagnozu IBS-a sada dobivaju takvu dijagnozu. Također, osim dugotrajne prisutnosti stresa, na pojavu IBS-a utječu i ozbiljne životne traume, kao što su razdvajanje od bliskog člana obitelji, prekid bliskih prijateljstava, prekid ozbiljne partnerske veze (Black i Ford, 2020).

Psihološke i psihosocijalne aspekte važno je uklopiti u cjelokupnu sliku bolesti jer poremećaj komunikacije između SŽS i enteričkog živčanog sustava ide u oba smjera. To znači da ako dođe do poremećaja u SŽS-u, to će vrlo vjerojatno utjecati i na fiziologiju crijeva, npr. motilitet i visceralnu osjetljivost. Isto tako, poremećaj u enteričkom sustavu može dovesti do promjena u SŽS-u. Glavna je poveznica u tom međudjelovanju kortikotropin-otpustajući hormon (engl. *corticotropine-releasing hormone*, CRH) koji svoje učinke ostvaruje i u mozgu i u crijevima. Bilo da se psihološki poremećaj javlja prije ili poslije

klasičnih simptoma IBS-a, važno ga je adekvatno liječiti, jer u suprotnom može doći do pogoršanja i egzacerbacije simptoma (Lee i Park, 2014).

Usko povezano s poremećenom komunikacijom između središnjeg živčanog sustava i periferije je poremećaj sastava mikrobiote u crijevima koji se u zadnjim godinama istraživanja smatra vrlo važnim mehanizmom razvoja sindroma iritabilnog crijeva. Poznato je da mikrobiota crijeva ima važne fiziološke uloge u metabolizmu te strukturnu i protektivnu ulogu, stoga disbioza može biti uključena u mehanizam nastanka bolesti. Poremećaj u sastavu crijevnih bakterija utječe na aktivnost imunosnog i živčanog sustava. Stres kao glavni pokretač promjena u sastavu mikrobiote stimulira os hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda i otpuštanje CRH, adrenokortikotropnog hormona i kortizola. Hormoni direktno ili indirektno utječu na funkciju crijeva, rast i strukturu mikrobiote te stimuliraju simpatički živčani sustav. Također je važna aktivnost imunosnog sustava koji je zbog stresa dodatno stimulirana. Povećan broj mastocita, enterokromafinih stanica i limfocita potiče reakcije na vlastite bakterije i utječe na aktivnost crijeva. Generalno to rezultira različitim sastavom crijevnih bakterija u pacijenata koji boluju od IBS-a u odnosu na zdrave pojedince. Smanjena populacija roda *Bifidobacterium* i povećana zastupljenost *Enterobacter* populacije glavna je razlika u odnosu na zdravu mikrobiotu (Qin i sur., 2014).

1.2.2. Infekcija i upala

Dokaz o aktivnosti imunosnog sustava crijevne mukoze nalazi se u studiji Chadwicka i suradnika iz 2002. godine u kojoj su provedena histopatološka i imunohistopatološka ispitivanja tkiva prikupljenih biopsijom crijeva. Analiza tkiva pokazala je povećan broj i aktivnost stanica imunosnog sustava. Najveću su aktivnost pokazali T-limfociti, neutrofil i mastociti, za koje se naknadnim studijama pokazalo da imaju najznačajniju ulogu. Mastociti kao glavni pokretači imunodne reakcije svojom degranulacijom i opuštanjem proupalnih faktora, povezuju se s određenim simptomima IBS-a, npr. nadutost i abdominalna bol (Lee i Park, 2014).

Uloga upale i imunosnog sustava značajna je u patogenezi IBS-a tijekom i nakon infektivnog gastroenteritisa najčešće uzrokovanog rodovima bakterija *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*. Uočeno je da se većina pacijenata od infektivnog gastroenteritisa oporavi unutar par dana, ali da oko 10 % ipak dugotrajno osjeća posljedice infekcije. Dugotrajni simptomi poput abdominalne boli i dijareje se ne povlače te takvo stanje napreduje do sindroma iritabilnog kolona. Takav oblik bolesti nazvan je post-infektivni IBS te je dugotrajna slaba upala prepoznata kao najvažniji mehanizam nastanka bolesti. U prilog tome nekoliko je

studija dokazalo infiltraciju crijevne mukoze s mastocitima koji uzrokuju slabu i dugotrajnu upalu u post-infektivnom IBS-u. Pretpostavlja se da je u pozadini smanjena ekspresija gena koji kodiraju za protuupalne citokine IL-10 i TNF-beta te povećana količina TNF-alfa koji je važan medijator upale (Barbara i sur., 2002).

1.2.3. Genetska predispozicija

Dobro istražen gen odgovoran za upalnu komponentu bolesti crijeva *TNFSF15* proučavan je u studijama povezanim s upalnim bolestima crijeva. U Crohnovoj je bolesti taj gen pojačano eksprimiran uslijed upalnog odgovora u crijevima. Kasnije kohortne studije su potvrdile povezanost *TNFSF15* sa sindromom iritabilnog kolona.

U genetskoj pozadini IBS-a otkriveno je još nekoliko polimorfizama koji doprinose razvoju bolesti, a među njima je i polimorfizam serotoninskog transportera, točnije gena *SLC6A4*. Nadalje, polimorfizam gena za NPSR1 receptor (receptor za neuropeptid S) povezan je s motornim i senzornim funkcijama koje su poremećene u stanju bolesti. U endokanabinoidnom sustavu koji je povezan s motilitetom, senzornim i sekrecijskim funkcijama crijeva uočen je polimorfizam u *FAAH* genu. Posljedica različite ekspresije je ubrzan rad crijeva i klinička slika IBS-a s dijarejom.

Također, s dijarejom je povezana malapsorpcija žučnih soli za koju je odgovoran FGF19 (faktor rasta fibroblasta 19). On se veže na FGF receptor 4 i koreceptor Klotho-beta (KLB) i suprimira enzime koje su odgovorni za sintezu žučnih soli. Promjene u *KLB* genu povezane su s prekomjernim lučenjem žučnih soli i u konačnici dominantnom dijarejom.

Sami genski polimorfizmi nisu dovoljni da se bolest manifestira, stoga istraživanja o polimorfizmima ne daju jednoznačne rezultate, već samo ukazuju na moguće mehanizme. Ono što se može zaključiti je da je IBS kompleksni poremećaj u kojem genetska predispozicija igra jednu od uloga u nastanku i manifestaciji bolesti (Lee i Park, 2014).

1.2.4. Poremećaj motiliteta – uloga serotonina

Poremećaj motiliteta povezan je s obrascima defekacije, a defekacija podrazumijeva koordinaciju prolaska sadržaja kroz debelo crijevo, propagirane kontrakcije visoke amplitude i aktivnost mišića dna zdjelice. Za to vrijeme SŽS, autonomni i enterički živčani sustav moraju biti usklađeni te u tome značajnu ulogu ima serotonin kao neurotransmiter i parakrina signalna molekula. Abnormalnosti u signalizaciji mogu dovesti do poremećaja u obliku

ubranog prolaza sadržaja kroz crijeva pa je u tom slučaju klinička slika IBS s dijarejom ili u obliku usporenog prolaza što karakterizira IBS s konstipacijom (Chang, 2014).

Najveća količina serotonina (95 %) nalazi se u gastrointestinalnom traktu (GI), dok je nešto manji dio u SŽS (5 %). U GI sustavu raspoređen je u enterokromafinim stanicama (90 %) i u serotonergičnim neuronima mijenteričkog plexusa (10 %). Svoje djelovanje ispoljava preko brojnih serotoninskih receptora u živčanom sustavu crijeva koji su odgovorni za regulaciju motornih, sekrecijskih i senzornih funkcija. S obzirom da nosi važnu ulogu u funkciji crijeva, prepoznati su i značajni patofiziološki mehanizmi posredovani serotoninom u razvoju sindroma iritabilnog kolona.

Smanjena postprandijalna koncentracija serotonina u plazmi povezana je s IBS-om s dominantnom konstipacijom, dok je povećana plazmatska koncentracija (postprandijalno i neovisno o obroku) povezana s IBS-om s dominantnom dijarejom. Također, u pacijenata s IBS-om uočena je i razlika u koncentraciji serotonina u crijevnoj mukozi u odnosu na skupinu zdravih pojedinaca. Smanjena koncentracija serotonina u duodenumu, jejunumu i ileumu karakterizira IBS s dominantnom konstipacijom. Pojedine studije razlike u koncentraciji serotonina pripisuju povećanom ili smanjenom broju enterokromafinih (EC) stanica, dok neke tvrde da je ključna razlika u metabolizmu serotonina. Takvi su zaključci proizašli iz studije gdje su pacijenti oboljeli od IBS-a imali slične količine EC stanica i istovremeno povišene koncentracije serotonina, nakon čega je promatran omjer metabolita serotonina 5-hidroksiindol octene kiseline i serotonina (5-HIAA/5-HT). Omjer je bio značajno smanjen u odnosu na omjer dobiven u zdravih pojedinaca (Sikander i sur., 2009).

Promjene u bilo kojem od navedenih koraka u signalizaciji posredovanoj serotoninom u crijevima mogu uzrokovati funkcionalni poremećaj crijeva. Kompleksnost IBS-a proizlazi iz kompleksne signalizacije u crijevima, ali i komunikacije između enteričkog i središnjeg živčanog sustava putem serotonina. Sa širokim izborom lijekova koji djeluju preko serotoninskog sustava moguće je ublažiti simptome IBS-a i unaprijediti kvalitetu života pacijentima.

1.2.5. Visceralna preosjetljivost

Uz poremećaj motiliteta, visceralna je preosjetljivost najvažniji i najviše istražen mehanizam u patogenezi IBS-a. U patofiziologiju su uključeni brojni medijatori na razini crijevne mukoze, leđne moždine, talamusa i kore velikog mozga (Chang, 2014). Visceralna se preosjetljivost manifestira kao abdominalna bol, neugoda i bol pri defekaciji što također može dovesti do promjene u obrascima defekacije. Osim debelog crijeva, preosjetljivost zahvaća i

ostale dijelove probavnog trakta – jednjak, želudac i tanko crijevo. Pojava boli može biti direktno povezana s unosom hrane, ali se također može javljati i uslijed stresa (Karantanos i sur., 2010).

Bol se povezuje s oštećenjem tkiva i već spomenutom upalom koja je prisutna u patofiziologiji IBS-a. U slučaju da u crijevnoj mukozi i submukozi dođe do oštećenja, iz stanica se otpuštaju kemijski spojevi kao što su kalij, ATP, bradikinin i upalni medijatori koji uključuju prostaglandin E2 (PGE2). Oni nadalje uzrokuju otpuštanje medijatora boli: histamina, serotonina, ostalih prostaglandina koji su odgovorni za nastanak bolnog impulsa. Za visceralnu je preosjetljivost važna i remodelacija samih živaca u crijevima pod utjecajem slabe i dugotrajne upale. Konstantni podražaji neurokinina mogu senzitivirati aferentne živce i uzrokovati preosjetljivost (Lee i Park, 2014).

Na razini leđne moždine glavnu ulogu u prijenosu i modulaciji bolnih signala imaju supstanca P i glutamat preko N-metil-D-aspartat receptora (NMDA). Signalizacija putem supstance P uzrokuje fosforilaciju NMDA receptora što omogućuje aktivaciju receptora pri nižim potencijalima. Na taj način supstanca P preko svojih neurokininskih NK1 receptora senzitivira neurone leđne moždine i pojačava bolni impuls koji putuje prema središnjem živčanom sustavu.

Prije nego što impuls stigne u SŽS, serotonergični putevi mogu ga inhibirati preko GABA-ergičkih neurona na razini dorzalnih rogova kralježnične moždine. Ukoliko impuls dospije u SŽS, njegova će interpretacija ovisiti o komunikaciji serotonergičkog i limbičkog sustava. Iako uloga limbičkog sustava nije sasvim razjašnjena, važno je naglasiti da je već prije uočena povezanost psihičkih poremećaja i IBS-a. Negativne emocije i stres povezane su s preosjetljivošću u crijevima i abdominalnom boli pa se može zaključiti da u limbičkom sustavu također dolazi do moduliranja bolne informacije (Karantanos i sur., 2010).

1.3. Klinička slika i dijagnostika

1.3.1. Klinička slika sindroma iritabilnog crijeva

Dva su ključna simptoma u sindromu iritabilnog crijeva koja zaslužuju pozornost kliničara, ali i bazičnih istraživača, a to su promjene u značajkama stolice i defekacije te bol u abdomenu. Bol je povezana s defekacijom i ima dijagnostičko značenje, stoga ju je potrebno razlikovati od boli uzrokovane mokrenjem, menstruacijom i sl. Karakterizira ju grčevitost, može biti oštra ili tupa, a ponekad ju je teško definirati. Uglavnom je locirana u hipogastriju te na lijevoj ili desnoj strani trbuha. Pacijenti navode pojačavanje boli nakon obroka, obično

nakon 60-90 minuta nakon uzimanja jela te nakon proživljenog stresa. Zbog funkcionalnih poremećaja na razini motiliteta crijeva dolazi do promjena u obrascima defekacije, a to se može odnositi na učestalu defekaciju, defekacijsko naprezanje unatoč već evakuiranoj stolici, naprezanje pri defekaciji, osjećaj nepotpune defekacije. Stolica može poprimati različite oblike, od tekuće preko normalne pa sve do suhe i tvrde. U 50 % pacijenata pojavljuje se sluz u stolici koja potpuno može zamijeniti sadržaj stolice i uzrokovati osjećaj nepotpunog pražnjenja (Bilić i sur., 2006). U crijevne simptome spada i nadutost, zabilježena u 96 % bolesnika sa IBS-om, koja može negativno utjecati na abdominalnu bol (Khan i Chang, 2010).

Sindrom iritabilnog crijeva s dominantnom dijarejom

Klinička slika IBS-a s dominantnom dijarejom najrjeđi je oblik bolesti koji obuhvaća simptome učestale stolice ili stolicu vodenaste (kašaste) konzistencije. Ponekad nije prisutna promjena konzistencije stolice, već se pacijenti žale na učestalu potrebu za pražnjenjem, dok je stolica uredna. U ovom je slučaju moguće da pacijent takvo stanje nazove dijarejom, stoga je kod prikupljanja anamneze važno dobro razjasniti sve simptome. Dogovorno se dijarejom smatra izlučena masa stolice 200-500 g na dan.

Sindrom iritabilnog crijeva s dominantnom konstipacijom

Oblik bolesti s dominantnom konstipacijom karakteriziraju neredovita stolica (manje od 3 tjedno), tvrda stolica malog volumena, otežan prolaz stolice kroz završni dio probavnog trakta uz napor pri defekaciji. U nekim je slučajevima prisutna redovita stolica, ali uz otežanu defekaciju što se isto smatra poremećajem. Predugo zadržavanje sadržaja u probavnom traktu rezultira tvrdom i suhom stolicom zbog resorpcije vode iz crijeva, što u konačnici dodatno otežava defekaciju. Da bi se postavila dijagnoza konstipacije težina stolice ne smije prelaziti 35 g na dan.

Simptomi koji nisu vezani za crijeva

Osim vrlo izraženih crijevnih simptoma, prisutni su i oni u gornjem dijelu probavnog trakta uz somatske i psihičke simptome. U 25-50 % pacijenata pojavljuju se simptomi vezani za želudac koji uključuju žgaravicu, ranu sitost, mučninu, povraćanje, dok se dispepsija javlja čak u 90% slučajeva. Fibromialgija, glavobolja, bol u leđima, seksualna disfunkcija kao somatski simptomi dodatno negativno utječu na razdražljivost i loše emocionalno stanje pacijenata (Bilić i sur., 2006). Poznata je činjenica da velik dio pacijenata koji boluju od IBS-a imaju neki od poremećaja raspoloženja ili tjeskobe, stoga nije teško zaključiti da će se takva stanja pojačavati i teško podnositi istovremeno (Khan i Chang, 2010).

1.3.2. ROME kriteriji

Klasifikacija funkcionalnih bolesti i postavljanja dijagnostičkih kriterija započela je krajem 1980-ih godina u Rimu na međunarodnom sastanku gastroenterologa. Tadašnji je tim stručnjaka proučavao epidemiologiju, patofiziologiju, psihosocijalne aspekte, dijagnostiku i liječenje funkcionalnih poremećaja te su svoja istraživanja objedinili u knjigu 1994. koja je kasnije prozvana Rome I kriteriji. U sljedećih 30 godina nastavila su se istraživanja, promijenilo se razumijevanje bolesti te su se u skladu s novim otkrićima razvijali i Rome kriteriji (Drossman, 2016).

Funkcionalni su poremećaji oduvijek predstavljali problem pri postavljanju određene dijagnoze pacijentima koji od njih pate najviše zbog toga što je dijagnostika počivala na simptomima i isključivanju drugih mogućih bolesti. Danas dijagnostika sindroma iritabilnog kolona uključuje uzimanje što potpunije pacijentove anamneze (prehrana, medikacijska povijest, psihičko stanje...), bilježenje svih simptoma koje je pacijent zapazio, evaluaciju alarmantnih znakova bolesti kao što su anemija, nenamjerni gubitak na težini, obiteljska anamneza karcinoma kolona. Uz to, važan je i pregled pacijenta uz korištenje Rome IV kriterija koji su trenutno aktualni (Lacy i sur., 2017).

Kontinuirana istraživanja, napredak terapije, nova razumijevanja bolesti zahtjevaju redovito unaprjeđivanje Rome kriterija. Rome IV kriteriji 2016. godine pokušali su odgovoriti na neke probleme kao što je terminologija *funkcionalnih poremećaja* koja je ukorijenjena u stručnoj literaturi, a neprecizna je i u nekoj mjeri stigmatizira takve poremećaje. Nadalje, Rome kriteriji bili su dosta opširni i ponekad nepraktični za korištenje u kliničkoj praksi te su suviše pojednostavili multidimenzionalnost funkcionalnih poremećaja. Još jedan od problema je tradicija korištenja podataka iz zapadnog svijeta u svrhu formiranja smjernica koje često nisu primjenjive na sve populacije (Defrees i Bailey, 2017).

Rome IV kriteriji definiraju sindrom iritabilnog kolona kao funkcionalni poremećaj u kojem je rekurentna abdominalna bol povezana s defekacijom ili promijenjenim obrascima defekacije. Ključno je da se simptomi pojavljuju 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze te da traju barem 3 mjeseca.

Rekurentna abdominalna bol se u prosjeku pojavljuje jednom tjedno u posljednja 3 mjeseca, a udružena je sa 2 ili više navedena kriterija:

1. povezana je s defekacijom,
2. udružena s promjenom učestalosti stolice,
3. udružena je s promjenom u izgledu i čvrstoći stolice.

Nekoliko je važnih izmjena u navedenim kriterijima u odnosu na Rome III kriterije:

1. termin nelagoda je izbačen iz definicije i dijagnostičkog kriterija zbog različitog značenja na različitim jezicima,
2. učestalost abdominalne boli povećan je s 3 puta mjesečno na jednom u tjedan dana kako bi se povećala osjetljivost i specifičnost dijagnostičkog kriterija,
3. nadutost i distenzija prepoznati su kao česti simptomi te su korisni u razlikovanju od ostalih funkcionalnih poremećaja probavnog sustava.

S obzirom da je sindrom iritabilnog kolona složen funkcionalni poremećaj, stručnjaci su predložili podjelu pacijenata u podskupine kako bi se olakšalo liječenje. IBS su podijelili u 3 skupine s obzirom na dominantni simptom bolesti: IBS s dominantnom konstipacijom, IBS s dominantnom dijarejom, IBS s miješanim obrascima defekacije te preostaje skupina pacijenata koja se ne može svrstati ni u jednu podskupinu. U ovoj podjeli značajan alat je Bristolska skala stolice koja kategorizira stolicu u sedam skupina gdje tip 1 označava najtvrdju stolicu koja je povezana s teškom defekacijom, a tip 7 potpuno vodenastu stolicu, tj. dijareju (Lacy i sur., 2017). Pacijent se svrstava u određenu podskupinu bolesti ovisno o zastupljenosti pojedinog oblika stolice, tako IBS s dominantnom konstipacijom karakterizira više od 25 % pražnjenja crijeva sa stolicom tipa 1 ili 2 i manje od 25 % pražnjena tipa 6 ili 7. S druge strane, u slučaju IBS-a s dominantnom dijarejom više od 25 % pražnjenja crijeva čini stolica tipa 6 ili 7, a manje od 25 % stolica tipa 1 ili 2. Miješani tip podrazumijeva prisutnost u više od 25 % konstipacije (tip stolice 1 i 2) i u više od 25 % dijareje (tip stolice 6 i 7) (Bilić i sur., 2006).

1.3.3. Ostali dijagnostički postupci

U svrhu isključivanja ostalih bolesti u procesu postavljanja dijagnoze sindroma iritabilnog kolona potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku da bi se odbacila sumnja na anemiju i leukocitozu. Također se u krvi može izmjeriti razina reaktivnog C proteina i fekalnog kalprotektina da se isključi mogućnost upalnih bolesti crijeva kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Serološko se testiranje na celijakiju može provesti u skupini pacijenata s dominantnom dijarejom kada ne reagiraju na inicijalno liječenje. Gastroskopija ili kolonoskopija se primjenjuju tek kod sumnje na teške oblike bolesti ili na stanja kao što je kolorektalni karcinom. Uz laboratorijske nalaze potrebno je učiniti fizikalni pregled koji može otkriti znakove koji se uklapaju u sliku IBS-a. Pacijent može pokazivati znakove tjeskobe, hladne, znojne ruke, a njegova je trbušna stijenka najčešće difuzno osjetljiva pri palpaciji (Bilić i sur., 2006).

1.4. Liječenje sindroma iritabilnog crijeva

Sindrom iritabilnog kolona kompleksna je bolest s heterogenim simptomima koji se javljaju u različitom intenzitetu, stoga univerzalni pristup svakom pacijentu nije dobro rješenje (Bilić i sur., 2006). Trenutni pristup u liječenju IBS-a podrazumijeva olakšavanje simptoma bolesti i razlikuje se s obzirom na klinički oblik IBS-a koji se javlja kod pojedinog pacijenta – konstipacija, dijareja ili miješani simptomi (Wall i sur., 2014).

U slučaju slabijeg intenziteta bolesti, kada simptomi ne ometaju značajno kvalitetu života, prilagodba životnog stila i edukacija o bolesti prvi je izbor zbrinjavanja pacijenta. Prilagodba prehrane, izbjegavanje hrane koja fermentira zbog smanjenja proizvodnje plinova u crijevima i tjelovježba osnova su terapije za blagi oblik IBS-a.

Kada izražena abdominalna bol, nadutost, promjene u motilitetu crijeva i obrascu defekacije značajno smanjuju kvalitetu pacijentovog života, uz nefarmakološko liječenje potrebna je farmakološka terapija. Nekoliko je najznačajnijih skupina lijekova u liječenju sindroma iritabilnog kolona koji uključuju spazmolitike, laksative, antidijarioike, tricikličke antidepressive, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i antagoniste serotoninskih receptora (Vasant i sur., 2021).

1.4.1. Opći princip primjene farmakološke terapije

1.4.1.1. Antidijarioici i laksativi

Izbor antidijarioika i laksativa ovisi o kliničkoj slici, odnosno dominantnim simptomima. Za IBS s dominantnom dijarejom u većini je slučajeva potrebno liječenje antidijarioicima od kojih se najčešće koristi loperamid, sintetski opioid koji djeluje na glatke mišiće crijeva inhibirajući peristaltiku. Usporavanjem peristaltike smanjuje se učestalost defekacije što mijenja konzistenciju stolice. Studije su pokazale da loperamid nema učinak na smanjenje abdominalne boli, te da ju ponekad može i sam uzrokovati (Wall i sur., 2014). Noviji antidijarioik, eluksadolin također je učinkovit u ovoj indikaciji te kao i loperamid djeluje na μ -opioidne receptore na periferiji smanjujući peristaltiku i učestalost defekacije.

Sekvestranti žučnih kiselina se koriste u pacijenata s IBS-om s dominantnom dijarejom kojima se u pozadini bolesti nalazi malapsorpcija žučnih kiselina, a takvi pacijenti čine oko četvrtine skupine IBS-a s dijarejom (Bonetto i sur., 2021). Sekvestranti žučnih kiselina su učinkoviti u svim oblicima bolesti, od manje teških sve do ozbiljnih oblika dijareje. Njihova se učinkovitost temelji na vezanju žučnih kiselina u debelom crijevu koje se nisu reapsorbirale u tankom crijevu, smanjujući njihovu osmotsku aktivnost i navlačenje vode

u debelo crijevo. U ovoj su skupini lijekova kolestiramin, kolestipol i kolesevelam (Senderovich i Khani, 2018).

Širi izbor lijekova dostupan je za liječenje IBS-a s dominantnom konstipacijom te ih se može podijeliti na lijekove prve, odnosno druge i treće linije. S obzirom da je u većine pacijenata prisutna otežana defekacija uz normalnu pokretljivost crijeva i stolice, lijekovi izbora bit će tvari koje bubre i topljiva vlakna ili polietilen glikol (PEG), tj. osmotski laksativi (Adriani i sur., 2018). Tvari koje bubre uključuju mekinje, sjemene ljuskice indijskog trpuca i psyllium koji se najčešće preporučuje. Vlakna iz ovih biljnih pripravaka povećavaju volumen stolice, ubrzavaju prolaz i povećavaju učestalost pražnjenja crijeva. Vrlo su učinkovita u poboljšavanju simptoma IBS-a s konstipacijom, ali potreban je oprez u odabiru preparata, jer netopljiva vlakna (npr. iz mekinja) mogu uzrokovati nadutost i pojačati abdominalnu bol. PEG i laktuloza često se koriste u pacijenata s IBS-om zbog dokazane učinkovitosti u liječenju konstipacije. Potiču lučenje vode u lumen crijeva što ubrzava prolaz stolice i olakšava pražnjenje. Laktulozu je potrebno oprezno koristiti zbog mogućnosti fermentacije u crijevima i posljedično nadutosti (Wall i sur., 2014).

Lubiproston i linaklotid lijekovi su novije generacije s različitim mehanizmima djelovanja, a koriste se kao zadnja linija liječenja. Lubiproston selektivni je aktivator tip 2 kloridnih kanala (ClC-2) u crijevima koji potiče lučenje vode u lumen što u konačnici olakšava prolaz stolice i defekaciju. Linaklotid je intestinalni sekretagog koji djeluje agonistički na membranski vezanu gvanilat ciklazu-C povećavajući razine cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP). Posljedično uzrokuje lučenje klorida i vode u lumen crijeva te daje isti rezultat kao lubiproston. (Adriani i sur., 2018)

1.4.1.2. Spazmolitici

Abdominalna bol i grčevi pojavljuju se u bilo kojoj podskupini IBS-a te mogu biti vrlo izraženi i ometajući simptomi, a posljedica su pretjeranih i nepravilnih kontrakcija u probavnom sustavu. U svrhu olakšavanja tih simptoma široko se koriste spazmolitici koji djeluju na opuštanje glatkih mišića, u ovom slučaju glatkih mišića crijeva (Camilleri i Ford, 2017). Njihova je primjena značajna iza obroka kada su prisutni postprandijalni grčevi i bol zbog unesene hrane (Adriani i sur., 2018).

Općenito se spazmolitici mogu podijeliti u tri skupine prema mehanizmu djelovanja: izravni spazmolitici, antikolinergici i blokatori kalcijevih ionskih kanala. Izravni spazmolitici uključuju mebeverin i drotaverin, dok u antikolinergike spadaju butilskopolamin, pirenzepin, cimetropij bromid, diciklomin itd. Antikolinergici su lijekovi koji se najduže primjenjuju u

terapiji, a svoj učinak ostvaruju blokadom muskarinskih receptora, što će u konačnici smanjiti kontrakcije glatkih mišića crijeva. Inhibitori Ca²⁺-kanala uključuju alverin citrat, otilonij bromid i pinaverij bromid, s tim da većina lijekova iz ove skupine ima i dodatne mehanizme kojima djeluju na peristaltiku ileuma i motilitet kolona (Bilić i sur., 2006).

1.4.1.3. Lijekovi s djelovanjem na serotoninske receptore

Lijekovi s djelovanjem na serotoninski sustav nalaze svoje mjesto u terapiji IBS-a zbog poremećaja u serotonergičkoj signalizaciji, što je važan mehanizam u nastanku IBS-a. Poznato je da se u pacijenata s IBS-om s dominantnom dijarejom nalaze povišene serumske koncentracije serotonina, dok je u pacijenata s dominantnom konstipacijom postprandijalno otpuštanje serotonina slabije. U tom mehanizmu glavnu ulogu imaju antagonisti 5-HT₃, odnosno agonisti 5-HT₄ receptora.

Antagonisti 5-HT₃ receptora originalno su razvijeni za liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom, ali indikacija je proširena i na liječenje IBS-a s dominantnom dijarejom kako bi se smanjila abdominalna bol i učestalost pražnjenja crijeva. Lijekovi koji se koriste za ovu indikaciju su alosetron, ondansetron i ramosetron (Camilleri i Ford, 2017).

Među posljednjim linijama liječenja IBS-a s konstipacijom nalazi se prukaloprid, 5-HT₄ agonist, koji se primjenjuje kada niti jedan prethodno primjenjivani laksativ nije bio dovoljno učinkovit. Osim prukaloprida dostupan je i tegaserod, ali njegova je upotreba ograničena zbog mogućih kardiovaskularnih nuspojava (Adriani i sur., 2018).

1.4.1.4. Antidepresivi

Antidepresivi su logičan izbor lijekova zbog često prisutnih poremećaja raspoloženja i anksioznih poremećaja kao komorbiditeta uz sindrom iritabilnog crijeva. Prema trenutnim smjernicama prvenstveno se koriste triciklički antidepresivi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI). Osim djelovanja na prateće bolesti, antidepresivi imaju dodatne benefite u kontroli simptoma boli, a ponajviše abdominalne boli u pacijenata sa IBS-om (Camilleri i Ford, 2017). Moduliraju širenje bolnih impulsa s periferije u SŽS pojačavajući inhibitorne mehanizme i smanjujući percepciju boli. Primjenom ovih lijekova uočen je poseban periferni učinak na smanjenje pokretljivosti GI trakta, što može biti pozitivno za podskupinu pacijenata koji dominantno pate od dijareje (Wall i sur., 2014). Neki od tricikličkih antidepresiva koji se koriste su amitriptilin, imipramin, dezipramin, nortriptilin, a od SSRI-ova se koriste fluoksetin, paroksetin, sertralin, escitalopram (Lacy i sur., 2021).

1.4.1.5. Antibiotici i probiotici

Kao važan mehanizam razvoja IBS-a istaknut je poremećaj veze i komunikacije crijeva i mozga. Uzrok narušavanja takve kompleksne komunikacije može biti prekomjeren rast bakterija u tankom crijevu (engl. SIBO = small intestinal bacterial overgrowth). Oblik bolesti u kojem je dominantna ova patofiziološka pozadina se također naziva i post-infektivni IBS, a obilježavaju ga abdominalna bol, nadutost, promjene u navikama crijeva (Wall i sur., 2014). Kako bi se normalizirala crijevna mikrobiota moguće je primijeniti antibiotik kao što je rifaksimim, čija je glavna značajka da se ne apsorbira iz crijeva. Novija meta-analiza proučavala je učinak rifaksimina na simptome IBS-a te se pokazalo da rifaksimim generalno poboljšava prisutne simptome u odnosu na placebo. Također, rifaksimim ima povoljno djelovanje na nadutost (Camilleri i Ford, 2017).

Za regulaciju crijevnog mikrobioma važni su i probiotici, dodaci prehrani koji sadrže bakterije koje mogu imati povoljne učinke na zdravlje modificirajući sastav crijevnog flore. Točan mehanizam djelovanja probiotika u kontekstu IBS-a nije poznat, već postoje teorije i pretpostavke. Teoretski, suplementacija određenim sojevima bakterija ima povoljan učinak na smanjenje općih simptoma IBS-a preko protuupalnih učinaka u crijevima pa čak i smanjenja visceralne preosjetljivosti. Razine dokaza o učinkovitosti probiotika u liječenju IBS-a su niske zbog različitosti provedenih istraživanja i velikog broja postojećih probiotika. Važno je naglasiti da probiotici nisu namijenjeni kao monoterapija, već kao pomoćna terapija klasičnim lijekovima koji se propisuju za IBS. Istraživane su mnoge vrste bakterija, a u meta-analizama najvažnijima su se pokazale vrste *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* koje se mogu koristiti u bilo kojem kliničkom obliku IBS-a. Noviji pregledi i meta-analize ipak su pokazali učinkovitost probiotika u smanjenju abdominalne boli i nadutosti u odnosu na placebo. B razine dokaza već dulje vrijeme ima soj *Bifidobacterium infantis* 35624 i posebna smjesa probiotika VSL#3 koja sadrži brojne bifidobakterije i laktobaciluse. Noviji soj koji se nalazi u ovoj terapiji je *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, koji olakšava simptome IBS-a u 47% ispitanih pacijenata u odnosu na placebo 11% (Wall i sur., 2014).

1.4.2. Tjelovježba

Kontrolirana randomizirana studija iz 2010. godine ispitala je utjecaj fizičke aktivnosti na simptome IBS-a. U ispitivanju sudjelovalo je 102 pacijenta podijeljenih u kontrolnu skupinu koja je održavala svoje uobičajene životne navike i fizički aktivnu grupu u kojoj su pacijenti uz vodstvo fizioterapeuta trebali unaprijediti svoju fizičku aktivnost. Napredak se pratio promjenama u IBS-SSS (engl. *IBS Severity Scoring System*). Značajno

poboljšanje IBS-SSS uočeno je u fizički aktivnoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu što znači da su se simptomi IBS-a primjetno smanjili. Intenzitet simptoma se smanjio te se povećala kvaliteta života oboljelih od IBS-a iz čega proizlaze preporuke za tjelovježbu kao dio terapije. Također, postoji rizik da se simptomi pogoršaju uslijed neaktivnosti i pretežito sjedilačkog načina života.

Mehanizam poboljšanja simptoma nije potpuno razjašnjen. Jedno od mogućih objašnjenja odnosi se na utjecaj tjelovježbe na smanjenje stresa koji je ključan faktor u nastanku bolesti. Također, fizička aktivnost i vježbanje povoljno utječu na SŽS osnažujući neuroprotektivne procese i time ima pozitivan učinak na komunikaciju između crijeva i mozga. Najveća je korist fizičke aktivnosti uočena u kliničkom obliku IBS-a s konstipacijom na simptome zatvora i nadutosti, uslijed povećane pokretljivost crijeva (Johannesson i sur., 2011).

1.4.3. Psihoterapijske mogućnosti

Nefarmakološki pristup liječenju IBS-a također podrazumijeva i psihološku i bihevioralnu terapiju. U kontroli simptoma pomažu kognitivno-bihevioralna terapija, psihodinamična psihoterapija te hipnoterapija, a usmjerene su na kontrolu stresa koji nastaje zbog prisutnih simptoma ili egzacerbacija bolesti. Ovakva terapija prikladna je kao dodatak standardnoj terapiji u pacijenata koji imaju refraktorni oblik bolesti i u onih kojima je pogoršanje bolesti usko vezano za pogoršanje psihološkog stanja. S druge strane, kognitivna se terapija smatra manje učinkovita u pacijenata koji boluju od teške depresije i anksioznosti (Khan i Chang, 2010).

Kognitivno bihevioralna terapija (KBT) je psihološka terapija s najviše empirijskih dokaza o učinkovitosti. Zasniva se na pretpostavci da pacijentima nedostaju određene vještine, što ih čini podložnima egzacerbaciji simptoma. KBT se fokusira na sadašnji problem, na učenje vještina potrebnih za kontrolu stresa i na odbacivanje štetnih obrazaca ponašanja (Radziwon i Lackner, 2017). Jedno od istraživanja pokazalo je značajno poboljšanje općeg stanja pacijenata oboljelih od IBS-a nakon 12 tjedana kognitivno-bihevioralne terapije, a uključivalo je 431 pacijenta koji su bili upućeni ili na KBT ili edukaciju. KBT se pokazala učinkovitijom od same edukacije, s poboljšanjem u 70 % ispitanika u odnosu na 37 % pacijenata koji su pohađali edukaciju. Još nekoliko provedenih studija potvrđuju povoljne učinke kognitivne terapije na simptome IBS-a i poboljšanje kvalitete života.

Druga najčešća psihoterapija je hipnoterapija, a dokazi o učinkovitosti nalaze se u meta-analizi iz 2007. koja govori o poboljšanju simptoma IBS-a kao što je abdominalna bol, nadutost (Khan i Chang, 2010). Hipnoterapija se obično provodi u dvije faze: u prvom koraku psihijatar uvodi pacijenta u stanje duboke relaksacije pomoću mentalnih slika ili tehnikama skretanja pažnje, a drugi je korak faza hipnotičke sugestije koji je usmjeren na postizanje željenog cilja kao što je smanjenje abdominalne boli putem opuštanja mišića. U konačnici, može se zaključiti da i hipnoterapija ima učinak na poboljšanje generalnog stanja pacijenta i povećavanje kvalitete života.

Psihodinamična terapija temelji se na razgovoru s pacijentom i otkrivanju unutarnjih problema. Naglasak je na pacijentovoj samosvjesnosti i otkrivanju povezanosti simptoma s emocionalnim problemima i unutarnjim konfliktima. Pacijentu se na takvim terapijama pomaže u emocionalnom aspektu bolesti i ohrabruje na kontrolu vlastite bolesti (Radziwon i Lackner, 2017).

Međutim, psihoterapija ili bihevioralna terapija neće se moći implementirati u terapiju svakog pacijenta. To uvelike ovisi o motivaciji pacijenta da se bavi sa svojim psihičkim stanjem, o dostupnosti psihoterapeuta te o cijeni takve terapije (Khan i Chang, 2010).

1.4.4. Prilagođena prehrana

Prilagodba prehrane u pacijenata sa IBS-om iznimno je važna za sve kliničke oblike i težine bolesti te je u blažim oblicima bolesti ponekad jedina intervencija. Većina je pacijenata svjesna da su obrasci prehrane vrlo važni u njihovoj bolesti te su i sami poduzimali određene mjere kao što su: konzumiranje manjih obroka, izbjegavanje jako masne hrane, uvođenje veće količine vlakana u prehranu, izbjegavanje mliječnih proizvoda, kofeina, alkohola itd. (Khan i Chang, 2010). Mehanizam kontrole simptoma prehranom nije potpuno jasan, ali poznato je da promjene u prehrani uzrokuju promjene u sastavu mikrobioma tako da se određenom prehranom može razviti poželjan mikrobiom u crijevima. S druge strane, izbacuju se namirnice koje izazivaju alergiju i intoleranciju i posljedično upalu te hrana bogata netopljivim vlaknima koje uzrokuju nadutost i egzacerbaciju bolesti (Camilleri i Ford, 2017).

Intolerancija i alergija na hranu uzrokuju pogoršanje simptoma IBS-a preko imunološke reakcije između antigena hrane i IgG protutijela, promjena u sastavu mikrobiote, slabog, dugotrajnog upalnog odgovora u crijevima što rezultira smetnjama u sekretornim, apsorptivnim, senzornim funkcijama i motilitetu. Različiti pregledni radovi i kontrolirana randomizirana istraživanja daju različite podatke o učinkovitosti eliminacijskih dijeta u kojima se isključuju namirnice na koje se sumnja da uzrokuju intoleranciju/alergiju te se prati

poboljšanje simptoma bolesti. Više se problema krije iza heterogenih rezultata, a jedan od glavnih je što ne postoji standardizirana metoda za utvrđivanje alergija i intolerancija na hranu te zbog toga ne postoje standardizirane smjernice za eliminacijske dijetete (Khan i Chang, 2010).

Utjecaj prehrane bogate vlaknima dobro je proučen u mnogim kontroliranim studijama, a jedno od najvažnijih istraživanja pokazalo je da na simptome IBS-a najbolji učinak imaju topljiva vlakna psylliuma. U istraživanju je bilo uključeno 275 pacijenata i uspoređivani su učinci topljivih i netopljivih vlakana u odnosu na placebo kroz 12 tjedana. Rezultati su pokazali da su netopljiva vlakna neučinkovita te da čak pogoršavaju simptome, dok najveći benefit imaju topljiva vlakna u odnosu na placebo i to već u prvih 8 tjedana korištenja. Povoljan učinak topljivih vlakana psylliuma temelji se na povećanju volumena stolice što olakšava defekaciju. Dodatni učinci posljedica su fermentacije u crijevima i proizvodnje kratkolančanih masnih kiselina koje su hrana za intestinalne bakterije te mogu imati protuupalno djelovanje (Camilleri i Ford, 2017).

Uočeno je da određena skupina namirnica koje sadrže FODMAP (engl. *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*) mogu utjecati na simptome IBS-a. Kratkolančani saharidi i polioli podliježu fermentaciji i slabo se apsorbiraju iz crijeva što poboljšava njihov osmotski učinak u crijevima (Camilleri i Ford, 2017). FODMAP stoga izazivaju nadutost, mučninu, povraćanje, abdominalnu bol i promjene u pražnjenju crijeva. Hrana koja može uzrokovati takve učinke uključuje jabuke, kruške, luk, šparoge, višnje, trešnje, kruh, tjestenin (Khan i Chang, 2010). Iz tog su razloga provedena istraživanja o tzv. *low-FODMAP* dijetama koja su pokazala pozitivan utjecaj takvih režima na smanjenje simptoma IBS-a. U jednoj se značajnoj studiji zaključilo da su utjecaji *low-FODMAP* dijetete skoro jednaki učincima klasičnih preporuka za prehranu kao što su manji obroci, izbjegavanje netopljivih vlakana, masne hrane i sl., jer se u obje skupine zabilježilo poboljšanje simptoma u oko 50% ispitanika (Camilleri i Ford, 2017).

Gluten je također prepoznat kao jedan od rizičnih sastojaka u hrani te je uočeno da u nekih pacijenata koji boluju od IBS-a, a isključena im je celijakija, on može uzrokovati egzacerbacije bolesti. Iz toga proizlazi da za određenu skupinu pacijenata dijeta bez glutena može povoljno utjecati na kontrolu bolesti. Pretpostavlja se da gluten ima učinak na barijernu funkciju crijeva povećavajući mukoznu permeabilnost. Namirnice koje sadrže gluten, obično imaju i velik udio FODMAP-a, stoga se korist bezglutenske dijetete može djelomično objasniti i smanjenim uosom FODMAP-a. Takva hipoteza potvrdila se istraživanjem iz 2013. koje je

pokazalo da je da kombinacija *low-FODMAP* dijete i bezglutenske dijete nema dodatnu korist u odnosu na svaku pojedinačno (Camilleri i Ford, 2017).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Sindrom iritabilnog crijeva najčešći je funkcionalni poremećaj crijeva koji pogađa oko 11 % ukupne svjetske populacije, tj. svaku desetu osobu. Patofiziologija nije sasvim razjašnjena zbog različitih mogućih mehanizama nastanka bolesti, među kojima se najznačajnijima smatraju poremećaj u komunikacijskoj osi mozak-crijeva, poremećaj u sastavu crijevne mikrobiote, prisutnost kontinuirane upale niskog intenziteta, psihološki stres, poremećaj motiliteta i visceralna preosjetljivost. Kombinacijom različitih mehanizama i okolišnih čimbenika IBS se može različito manifestirati, a prema obrascima pražnjenja crijeva podijeljen je u nekoliko podskupina: IBS s dominantnom dijarejom, IBS s dominantnom konstipacijom i mješoviti tip IBS-a u kojem se obrasci izmjenjuju.

Problem funkcionalnih poremećaja s nedovoljno jasnom patofiziologijom i patogenezom ima za posljedicu nedostatak ciljane terapije koja bi djelovala na uzroke bolesti. Sindrom iritabilnog crijeva nema jedan glavni uzrok koji se može liječiti, već se ovisno o podtipu IBS-a i njegovom tijeku odabire simptomatska terapija kojom se želi postići kontrola bolesti.

Složena patofiziologija, odgođena dijagnoza, nepredvidiv tijek bolesti, nedostatak terapije koja ciljano djeluje na uzrok bolesti negativno utječu na kvalitetu pacijentovog života. IBS stoga donosi mnoge probleme, ne samo oboljelima, već utječe na njihove obitelji, radnu okolinu i na društvo u cjelini. Takva problematika zahtijeva uključivanje multidisciplinarnog tima stručnjaka u skrb o oboljelima kako bi se unaprijedila dijagnostika, farmakološko i nefarmakološko liječenje te samim time podigla kvaliteta života oboljelih od IBS-a (Black i Ford, 2020).

Cilj ovog rada je dati pregled aktualnih farmakoloških opcija za kontrolu simptoma IBS-a, prikazati farmakodinamski i farmakokinetički profil lijekova te njihove prednosti i nedostatke.

3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog preglednog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura kao što su udžbenici iz farmakologije, fiziologije i patofiziologije te farmakoterapijski priručnici. Najveći dio informacija dobiven je pretraživanjem znanstvenih radova i članaka u bibliografskim bazama kao što su PubMed, UpToDate i Cochrane. Pretraživanje se vršilo prema ključnim riječima: *irritable bowel syndrome, rome criteria, pathophysiology, guidelines, pharmacologic treatment, non-pharmacologic therapy, mechanism of action, pharmacologic profile, lubiprostone, linaclotide, prucalopride, loperamide, eluxadoline, cholestyamine, alosetron, ondansetron, ramosetron, mebeverine, drotaverine, butylscopolamine, averine citrate, otilonium bromide, pinaverium bromide, tricyclic antidepressants, SSRIs, rifaximine, plecanatide, tenapanor*. Za potrebe preglednog rada pretraživane su najvažnije informacije o farmakološkom i sigurnosnom profilu lijekova.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Farmakološki profil lijekova za liječenje konstipacije

4.1.1. Osmotski laksativi

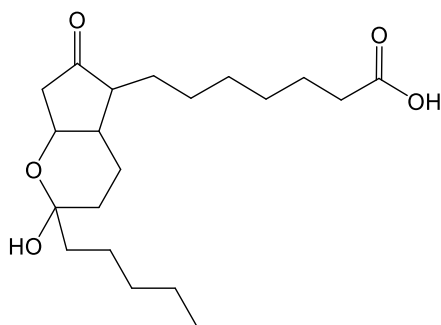
Osmotski su laksativi korisni lijekovi u liječenju kronične idiopatske konstipacije i IBS-a s dominantnom konstipacijom, uz napomenu da se takvi lijekovi moraju primjenjivati prema potrebama pacijenta. Ovoj skupini pripada polietilen glikol (PEG 3350), a mehanizam mu se temelji na njegovoj hidrofilnoj strukturi zbog koje se ne apsorbira iz crijeva, već na sebe navlači vodu i sprječava njenu resorpciju. Na taj način omogućuje povećavanje volumena fecesa te lakši i brži prolaz kroz crijeva.

Nekoliko je studija procjenjivalo učinkovitost PEG-a i pokazalo da PEG djeluje na konstipaciju povezanu s IBS-om te povećava učestalost defekacije u takvih pacijenata. S druge strane, ne djeluje na simptome kao što su abdominalna bol i nadutost (Wall i sur., 2014). Prema smjernicama za liječenje IBS-a PEG ima uvjetnu preporuku za korištenje, zbog toga što nema utjecaj na poboljšanje abdominalne boli i nadutosti te ih čak može pogoršati. Najčešće zabilježene nuspojave uključuju pogoršanje abdominalne boli, nadutost, mučninu i dijareju. S druge strane, dokazana je sigurnost korištenje PEG-a u djece i starijih pacijenata za liječenje kronične konstipacije. Ispitano je korištenje u razdoblju 6 mjeseci te nisu zabilježeni utjecaji na apsorpciju hranjivih tvari i promjene u biokemijskim parametrima. Za liječenje IBS-a s dominantnom konstipacijom PEG će se eventualno preporučiti kao pomoćna terapija (Lacy i sur., 2020).

4.1.2. Sekrecijski laksativi

4.1.2.1. Lubiproston

Lubiproston (Slika 1) pripada skupini lijekova prostona, derivata metabolita prostaglandina.



Slika 1. Strukturna formula lubiprostonu

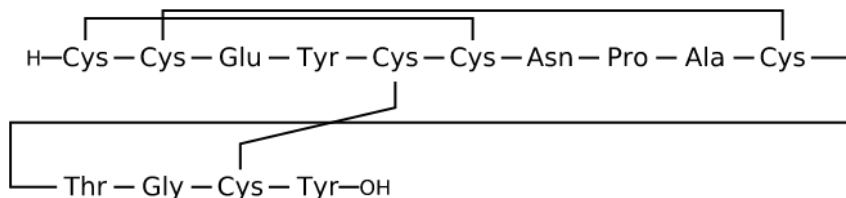
U upotrebi je od 2006. godine za kroničnu idiopatsku konstipaciju, a od 2008. indikacija je proširena na IBS s dominantnom konstipacijom. Mehanizam se djelovanja temelji na selektivnoj aktivaciji kloridnih kanala tip 2 na apikalnoj membrani enterocita, što rezultira lučenjem klorida u lumen crijeva, što prate natrijevi ioni i voda. Smatra se da povećanjem količine tekućine u lumenu crijeva dolazi do ubrzanja motiliteta tankog crijeva i smanjenja vremena prolaza stolice kroz crijeva.

S obzirom da je mjesto djelovanja lubiprostona epitel GI trakta, primjenjuje se oralno, a slaba apsorpcija njegova je pozitivna karakteristika. Nakon oralne primjene lijeka koncentracije u krvi su nemjerljive (<10 pg/mL). Zbog svoje slabe apsorpcije lubiproston ne podliježe metabolizmu u jetri, već se intenzivno metabolizira u crijevima putem karbonil reduktaza. Aktivni metabolit M3, međutim, podliježe sistemskoj apsorpciji. In vitro istraživanja pokazala su da se lubiproston snažno veže za proteine plazme, međutim to se nije pokazalo značajno u kliničkoj upotrebi. Eliminacija se odvija većinski preko urina (60 %), a manjim dijelom preko fecesa (30 %) (Ginzburg i Ambizas, 2008.)

U studiji efikasnosti za liječenje IBS-a s dominantnom konstipacijom lubiproston se pokazao učinkovit u smanjenju ozbiljnosti konstipacije te u smanjenju naprezanja pri defekaciji, ali nije zabilježeno poboljšanje ukupne kvalitete života bolesnika. Učinak je bio veći što je doza bila veća, a ispitivan je lubiproston u dozama 16, 32 i 48 ug dnevno, podijeljeno u dvije doze. Što se tiče sigurnosti primjene, nuspojave su zabilježene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju, a najčešće prijavljena bila je mučnina, najviše ako se lubiproston primjenjuje uz hranu. Kao česte još su primijećene i dijareja, glavobolja i abdominalna bol kao o dozi ovisne nuspojave. Ostale nuspojave uključuju sinkopu, pojačan rad srca, bolove i grčeve u mišićima, osip i asteniju. U trudnoći je lubiproston klasificiran u skupinu C, jer studije na miševima i štakorima nisu pokazale teratogene ili druge štetne učinke na trudnoću, dok je jedna studija na zamorčadi ukazala na potencijalno teratogeno djelovanje. Lijek nije ispitan na trudnim ženama, već se preporuča prekid primjene lijeka ukoliko se posumnja na trudnoću. Nema informacija o izlučivanju lijeka u mlijeku, no preporuča se prekid dojenja uslijed primjene lubiprostona (Ginzburg i Ambizas, 2008).

4.1.2.2. Linaklotid

Linaklotid (Slika 2) je po strukturi peptid od 14 aminokiselina.



Slika 2. Strukturna formula inaklotida (preuzeto s PubChem)

Povećanje lučenja tekućine u lumen crijeva posredovano je vezanjem linaklotida na membranske gvanilat ciklaza C receptore na apikalnoj strani enterocita u crijevima. Aktivacijom GC-C receptora povećava se razina cikličkog GMP-a (c-GMP), koji u sljedećem koraku pojačava signalnu kaskadu koja rezultira aktivacijom kanala CFTR-a (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Rezultat je ovakve signalne kaskade pojačano otpuštanje klorida i bikarbonata u lumen crijeva. Tome slijedi i pojačano lučenje tekućine, što rezultira povećanim volumenom stolice i olakšanim prolaskom stolice kroz crijeva.

Linaklotid je namijenjen za peroralnu primjenu jednom dnevno za dvije indikacije – u dozi 145 µg za kroničnu konstipaciju i 290 µg za IBS s dominantnom konstipacijom. Preporučena se doza uzima ujutro natašte. Apsorpcija linaklotida iz crijeva je minimalna te je u kliničkim ispitivanjima faze III ustanovljeno da su plazmatske koncentracije nemjerljive, odnosno <0,5 ng/mL. Metabolizam linaklotida odvija se u crijevima većinski uz karboksipeptidazu A pri čemu nastaje aktivni metabolit MM-419447 s preostalim 13 aminokiselina u svojoj strukturi. Nadalje, da bi se linaklotid potpuno razgradio, u crijevima najprije podliježe redukciji disulfidnih veza, nakon čega mogu djelovati proteolitički enzimi koji razgrađuju na manje peptide ili pojedinačne aminokiseline. Nerazgrađeni metaboliti se izlučuju putem fecesa (Love i sur., 2014).

Dvije su glavne randomizirane, dvostruko slijepe studije učinkovitosti koje podupiru odobrenje linaklotida, a obje uključuju preko 1600 ispitanika koji boluju od srednje teškog do teškog oblika IBS-a s dominantnom konstipacijom prema Rome III kriterijima. Objе su pokazale koristi linaklotida nad placebom. Oko 54 % ispitanika koji su liječeni linaklotidom osjetili su 30 %-tno poboljšanje u abdominalnoj boli i nelagodi u 12 tjedana liječenja u odnosu na placebo skupini u kojoj je 40 % pacijenata osjetilo poboljšanje. U oko 38 %

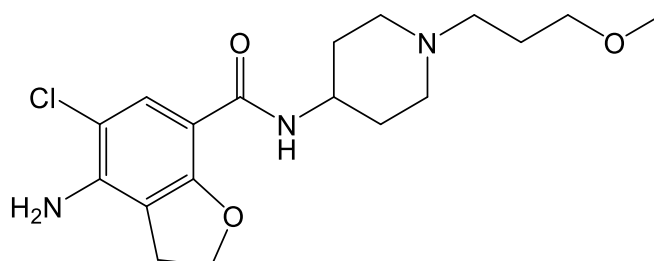
pacijenata zabilježeno je djelomično ili potpuno smanjenje simptoma, dok je to slučaj u samo 18 % pacijenata iz placebo skupine. Linaklotid je namijenjen za dugoročno liječenje i nije pokazao simptome ustezanja nakon prekida liječenja koje je trajalo 3 mjeseca (Berntgen i sur., 2013).

Sigurnosni profil linaklotida vrlo je povoljan. Najčešće prijavljena nuspojava bila je proljev, koju slijede nadutost i abdominalna bol (Love i sur., 2014). Zbog dijareje kao česte nuspojave potrebno je posebnu pažnju obratiti na pacijente koji imaju problema s ravnotežom elektrolita, a također se procjena koristi i rizika primjene mora napraviti u starijoj populaciji (>65 godina) (Berntgen i sur., 2013).

4.1.3. 5-HT₄ agonisti

4.1.3.1. Prukaloprid

Prukaloprid (Slika 3) je lijek koji djeluje na konstipaciju preko serotoninergičkih receptora eksprimiranih u enteričkom živčanom sustavu i na stanicama glatkih mišića crijeva.



Slika 3. Strukturalna formula prukaloprida

Prukaloprid je 5-HT₄ selektivni agonist te ima najpovoljniji sigurnosni profil u odnosu na sve lijekove u skupini (cisaprid, tegaserod) koji pokazuju značajne kardiovaskularne nuspojave povezane sa afinitetom za receptore poput 5-HT_{2B} i hERG kalijevim kanalima. Prukaloprid putem 5-HT₄ receptora na enteričkim neuronima stimulira motilitet i sekreciju gastrointestinalnog trakta, točnije posredno, putem otpuštanja acetilkolina i supstance P, inducira kontrakciju crijevnih longitudinalnih glatkih mišića. U isto vrijeme aktivacija 5-HT₄ uzrokuje otpuštanje crijevnih cirkularnih mišića posredovano otpuštanjem inhibitornih medijatora dušik(II) oksida i vazoaktivnog intestinalnog polipeptida. Upravo na taj način prukaloprid omogućava olakšan prolaz crijevnog sadržaja, u isto vrijeme potičući longitudinalnu kontrakciju i smanjujući otpor inhibicijom kontrakcije cirkularnih mišića (Bassotti i sur., 2016).

Preporučena doza prukaloprida je 2 mg za odraslu populaciju za terapiju kronične konstipacije u pacijenata kojima laksativi nisu pokazali dovoljan učinak (www.ema.europa.eu). Lijek je namjenjen za peroralnu primjenu i karakterizira ga dobra apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta (>93 %) koja je neovisna o obroku, što znači da se lijek može primjenjivati u bilo koje doba dana. Ipak, u kliničkoj se praksi preporuča uzimanje ujutro nakon buđenja da bi se djelovanje uskladilo sa fiziološkim procesima pokretanja motiliteta crijeva. Maksimalna se koncentracija prukaloprida u plazmi postiže već za 2-3 h, a prvi spontani pokret crijeva se očekuje za oko 2,5 h. Za 50-54 h postiže se prvo spontano kompletno pražnjenje crijeva, što se odnosi na osjećaj potpunog pražnjenja bez pomoći klasičnih laksativa. Zbog slabog afiniteta za vezanje na proteine plazme i odsustva metabolizma putem CYP enzima, prukaloprid gotovo da ne stupa u interakcije s ostalim lijekovima, stoga je povoljan za kombiniranje s laksativima različitog mehanizma djelovanja. Eliminacija prukaloprida uglavnom se odvija putem urina, gdje se čak može naći 60 % nepromijenjenog lijeka uz malu količinu metabolita, a samo se 6 % nepromijenjenog lijekamože pronaći u fecesu. Zbog puta eliminacije važno je provjeravati funkciju bubrega i dob pacijenta te u slučaju renalne insuficijencije ili ako je pacijent stariji od 65 godina prilagoditi dozu na 1 mg/dan (Bassotti i sur., 2016).

Učinkovitost je prukaloprida dokazana u tri randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije u trajanju liječenja 12 tjedana u pacijenata s kroničnom konstipacijom. U svakom su ispitivanju pacijenti podijeljeni u 3 skupine: oni koji primaju 2 ili 4 mg prukaloprida i skupina koja prima placebo. Djelotvornost lijeka se očitovala kao postizanje prosječno 3 ili više kompletna spontana pražnjenja crijeva u tjedan dana tijekom 12-tjednog liječenja. Rezultati su uspoređeni u 4. i 12. tjednu liječenja. Pokazalo se da je lijek bio učinkovit u skupini koja je primala 2 mg prukaloprida u 31,0 % ispitanika u 4. tjednu liječenja i u 24,7 % ispitanika u 12. tjednu liječenja u odnosu na postignute ciljeve liječenja u 8,6 % pacijenata u 4. tjednu i 9,2 % pacijenata u 12. tjednu u koja je primala placebo. Uz postignute primarne ishode ispitivanja, prukaloprid je pokazao poboljšanja simptoma bolesti kao što je povećanje od jednog ili više pražnjenja crijeva na tjedan u promatranom razdoblju. Također, uočeno je poboljšanje abdominalnih simptoma koji uključuju nadutost, bol, grčeve, poboljšanje općeg stanja crijevnih simptoma kao što su nepotpuno pražnjenje, naprezanje, pretvrda stolica i rektalnih simptoma koji se odnose na bolno pražnjenje crijeva, krvarenje (www.ema.europa.eu).

Djelotvornost dugoročne primjene prukaloprida ispitana je randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom studijom u trajanju od 24 tjedna. Rezultati nisu bili u skladu

s prethodno provedenim studijama u trajanju od 12 tjedana, međutim zbog dovoljno dokaza iz prethodnih studija lijek je proglašen učinkovitim. Važno je opažanje da prukaloprid ne dovodi do povratnog fenomena (engl. *rebound effect*) i ne izaziva ovisnost.

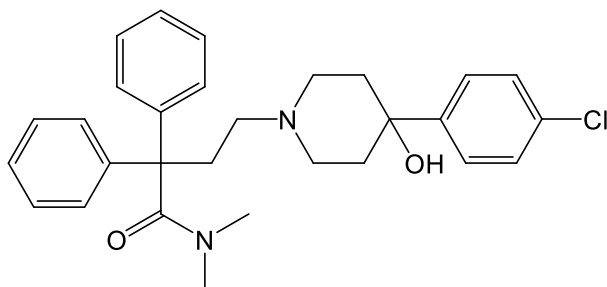
Najčešće prijavljene nuspojave prukaloprida uključuju glavobolju, mučninu, dijareju i abdominalnu bol koje se uglavnom pojavljuju u prvim danima nakon početka liječenja (www.ema.europa.eu).

4.2. Farmakološki profil lijekova za liječenje dijareje

4.2.1. Lijekovi koji djeluju na opioidni sustav

4.2.1.1. Loperamid

Loperamid (Slika 4) je sintetski antidijaroik koji djeluje antipropulzivno uglavnom preko opioidnih receptora. Učinak se temelji na izravnom usporavanju motiliteta crijeva što dovodi do povećane resorpcije vode i elektrolita te povećanja viskoznosti fecesa (Francetić i sur., 2017).



Slika 4. Strukturna formula loperamida

Loperamid se koristi za liječenje akutne ili kronične dijareje različitog uzroka, a kontraindikacija je liječenje infektivnog proljeva. Agonist je μ -opioidnih receptora u mijenteričkom pleksusu crijeva. Smanjenjem aktivnosti mijenteričkog živčanog sustava usporava motilitet cirkularnih i longitudinalnih glatkih mišića crijeva. Takav učinak produljuje zadržavanje crijevnog sadržaja te se u konačnici smanjuje broj stolica u danu i omogućuje dovoljno vremena da se formira viskozniji feces (Baker, 2007).

Loperamid je lijek kompleksnog mehanizma djelovanja, a uz usporavanje peristaltike ima i antisekretorno djelovanje. Uz osnovni mehanizam aktivacije μ -opioidnih receptora, antipropulzivnom djelovanju doprinosi i modulacija otpuštanja serotonina, kao i djelovanje na neurokininske NK3-receptore. Sam loperamid također ima antagonističko djelovanje na NK2 receptore. Na promet elektrolita i vode može djelovati preko utjecaja na proapsorptivne

(neuropeptid Y, peptid YY) ili sekretorne peptide (supstanca P, neurokinini). Antisekretorno djelovanje također je posredovano i deplecijom intestinalnog serotonina, odnosno inhibicijom sinteze serotonina u crijevima. Za intestinalnu je sekreciju važna i aktivacija kalmodulina, odnosno interakcija kalmodulina s kalcijem. U tom signalnom putu loperamid inhibira kalmodulin i sprječava vezanje s kalcijem što također utječe na smanjenje sekrecijske funkcije. Osim sprječavanja aktivacije, može modulirati interakciju aktiviranog kalmodulina s određenim receptorima. Uz navedeno, inhibicija L-tipa kalcijevih kanala na enterocitima pridonosi antisekretornom djelovanju (Baker, 2007).

Djelovanje na periferiji, bez učinaka na središnji živčani sustav posljedica je fizikalno-kemijskih te farmakokinetičkih karakteristika loperamida. Loperamid se nakon oralne primjene gotovo ne apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a apsorbirani dio podliježe intenzivnom metabolizmu prvog prolaza kroz jetru (biodostupnost oko 0,3%). Metabolizam se odvija preko CYP enzima 2C8 i 3A4, a lijek se eliminira uglavnom preko fecesa (30-40%) i urina (2-10%). Vrijeme poluživota loperamida u plazmi iznosi 10,8 sati. Vezan je na proteine plazme 97%, a ključna je karakteristika da ne prolazi krvno-moždanu barijeru te da je supstrat P-glikoproteina što dodatno onemogućava djelovanje na SZS (Baker, 2007).

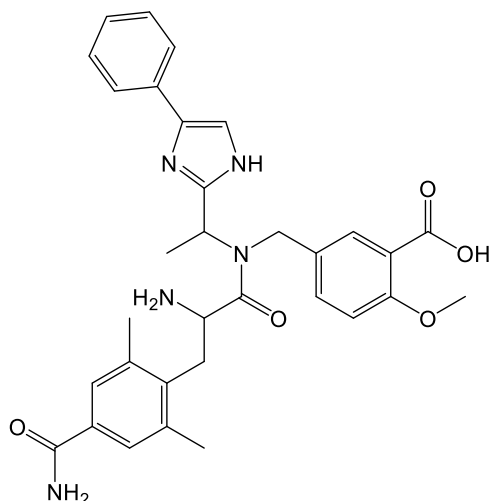
Za indikaciju sindroma iritabilnog kolona s dominantnom dijarejom preporučeno je doziranje za odrasle 2-4 mg do 4 puta dnevno ovisno o broju tekućih stolica. Postoji mogućnost prilagodbe doze održavanja na 2-8 mg dnevno kao jedna doza ili podijeljeno na manje doze više puta dnevno, a maksimalna dnevna doza iznosi 16 mg (Francetić i sur., 2017).

Meta-analiza provedena 2000. koja je analizirala studije farmakološke terapije sindroma iritabilnog crijeva obuhvatila je četiri studije ispitivanja učinkovitosti loperamida. Sve 4 studije zabilježile su poboljšanje simptoma dijareje. Poboljšanje se odnosi na smanjenu učestalost pražnjenja crijeva, povećanu viskoznost stolice, ali djelovanje na abdominalnu bol nije zabilježeno (Baker, 2007).

Najčešće prijavljene nuspojave vezane za liječenje loperamidom uglavnom su gastrointestinalne: grčevi, mučnina, dispepsija, pospanost, nadutost, glavobolja, suha usta (Francetić i sur., 2017).

4.2.1.2. Eluksadolin

Regulacija aktivnosti crijeva preko opioidnog sustava iskorištena je za razvoj još jednog lijeka s antipropulzivnim djelovanjem, eluksadolina (Slika 5).



Slika 5. Strukturna formula eluksadolina

Eluksadolin djeluje lokalno u crijevima kao agonist μ - i κ -opioidnih receptora te antagonist δ -opioidnih receptora. Agonističko djelovanje na μ -receptore omogućava usporavanje crijevne peristaltike, dok antagonističko djelovanje na δ -receptore sprječava pretjerane učinke aktivacije μ -receptora, kao što je pretjerano usporavanje motiliteta uz uzrokovanje konstipacije. Antagonizam δ -receptora također potiče analgetsko djelovanje eluksadolina preko μ -receptora. Eluksadolin je lijek novije generacije i ima indikaciju za liječenje sindroma iritabilnog crijeva s dominantnom dijarejom kao lijek drugog izbora. U preporučenoj dozi 75 mg ili 100 mg dva puta na dan, eluksadolin usporava motilitet crijeva, smanjuje broj pražnjenja crijeva u danu i poboljšava konzistenciju stolice (Corsetti i sur., 2017).

Peroralno primijenjen, eluksadolin ima vrlo nisku bioraspoloživost, zbog slabe apsorpcije u crijevima i vrlo intenzivnog metabolizma prvog prolaza kroz jetru. Takav profil je povoljan zbog postizanja lokalnog djelovanja lijeka u crijevima. U slučaju kada se eluksadolin primjenjuje uz hranu, apsorpcija je još manja, tako da se preporuča uzimanje uz obrok. Farmakokinetiska ispitivanja pokazala su velik volumen distribucije koji iznosi oko 27100 L i vezanje za proteine plazme 81 % (Keating, 2017). Za vrijeme od 2 sata eluksadolin postiže u plazmi maksimalnu koncentraciju (C_{max}) 2-4 ng/mL i AUC 12-22 ngh/mL što ukazuje na nisku sistemsku izloženost lijeku. Glavnina metabolizma odvija se glukuronidacijom, a eliminacija putem fecesa (oko 80 %). Vrijeme poluživota u plazmi iznosi 3,7-6 sati (Corsetti i sur., 2017).

Učinkovitost je eluksadolina ispitivana u dvije studije faze III kliničkih ispitivanja u kojima je primarni cilj bio postići određeni udio pacijenata koji su osjetili poboljšanje

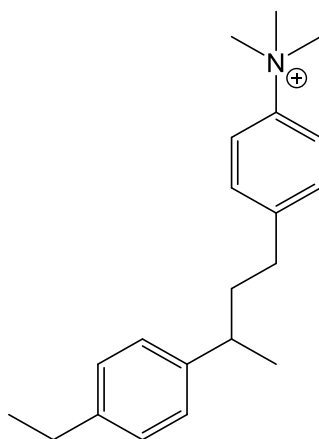
simptoma abdominalne boli i konzistencije stolice u 50 % vremena trajanja studije. Točnije, očekivalo se >30% smanjenje abdominalne boli u odnosu na prosječnu početnu razinu boli i konzistencija stolice <5 prema Bristolskoj skali. Obje su studije trajale 26 tjedana, a pacijenti su primali doze 75 ili 100 mg eluksadolina dva puta dnevno ili placebo. Utvrđeno je da eluksadolin uistinu poboljšava simptome abdominalne boli i utječe na konzistenciju stolice, odnosno smanjuje broj stolica dnevno te da generalno poboljšava kvalitetu života pacijenata oboljelih od IBS-a s dominantnom dijarejom. Rezultati su pokazali da je u oko 53-60 % ispitanika postignuto poboljšanje u odnosu na placebo skupinu (Chaplin, 2017).

Eluksadolin je kontraindiciran u pacijenata s oštećenom jetrenom funkcijom, s opstrukcijom bilijarnog trakta, kod rizika razvoja pankreatitisa te u pacijenata s drugim ozbiljnim problemima i deformacijama probavnog trakta. Važno je naglasiti klinički značajne interakcije eluksadolina na razini transportnog proteina OATP1B1 s lijekovima poput statina u visokim dozama i supstratima CYP 3A4. Istovremena primjena s ciklosporinom je kontraindicirana, kao i s ostalim jakim inhibitorima OATP1B1. Najčešća nuspojava prijavljena tijekom liječenja je konstipacija. Ozbiljne, ali rijetke nuspojave uključuju pankreatitis i spazam Oddijevog sfinktera (Corsetti i sur., 2017).

4.2.2. Sekvestranti žučnih kiselina

4.2.2.1 Kolestiramin

Kolestiramin (Slika 6) je lijek iz skupine sekvestranata žučnih kiselina s uobičajenom primjenom za smanjivanje razina lipida u krvi, ali se *off label* može primijeniti u liječenju sindroma iritabilnog kolona s dominantnom dijarejom kada je dijareja povezana s malapsorpcijom žučnih kiselina u tankom crijevu.



Slika 6. Strukturna formula kolestiramina

Mehanizam se djelovanja temelji na stvaranju kompleksa između kolestiramina i žučnih soli koje su dospjele u debelo crijevo te se nakon toga kompleks izlučuje fecesom. Stvaranjem smole koja stabilizira žučne soli i smanjenjem osmotskog učinka žučnih kiselina u debelom crijevu, kolestiramin povećava viskoznost stolice i smanjuje učestalost defekacije. S obzirom da se nakon oralne primjene ne apsorbira iz crijeva, nema podataka o njegovom farmakokinetičkom profilu. Važno je naglasiti da zbog svog mehanizma djelovanja kolestiramin znatno smanjuje apsorpciju ostalih lijekova zbog čega je potrebno prilagoditi raspored uzimanja lijekova (Bonetto i sur., 2021).

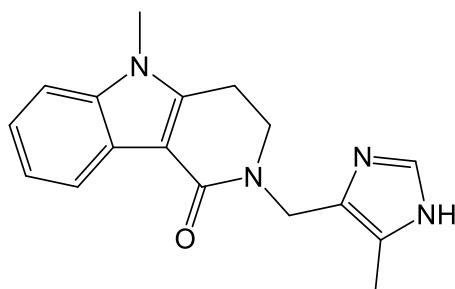
Početna je doza kolestiramina 4 g dnevno te se po potrebi može povećati na 4 g 2-4 puta dnevno. Za dijareju uzrokovanu malapsorpcijom žučnih soli uobičajeno je doziranje 4 g 2 puta dnevno te takav režim postiže zadovoljavajući učinak. Ipak, kolestiramin nije često prisutan u terapiji sindroma iritabilnog crijeva zbog svojih neugodnih nuspojava koje najčešće uzrokuju prekid liječenja. Nuspojave mogu uključivati konstipaciju, mučninu, nadutost, abdominalnu bol i pogoršanje početnog stanja prije početka liječenja. Rizik se od konstipacije može umanjiti uvođenjem prilagođene doze lijeka te postepenim povećanjem doze (Lee, 2015.)

4.2.3. Antagonisti 5-HT₃ receptora

Prepoznavanje uloge serotonina kao glavnog neurotransmitora i njegovih receptora u gastrointestinalnom traktu potaknulo je razvoj lijekova koji svojim djelovanjem na serotoninški sustav olakšavaju simptome sindroma iritabilnog kolona i sličnih bolesti. 5-HT₃ serotoninški receptori imaju važnu ulogu u fiziološkim funkcijama GI trakta kao što su motilitet i resorpcija elektrolita i tekućine te su upravo oni glavna meta lijekova. U GI traktu locirani su u postsinaptičkim enteričkim neuronima na aferentnim senzornim vlaknima te sudjeluju u odgovoru glatkih mišića crijeva na prisutnost crijevnog sadržaja. Kako je u IBS-u s dominantnom dijarejom prisutna veća količina samog serotonina, a time i pojačan odgovor crijeva u obliku smanjene apsorpcije tekućine i ubrzanog motilitea, razvoj antagonista serotoninških receptora bio je logičan izbor. Djelovanje je 5-HT₃ antagonista posredovano je inhibicijom odgovora visceralnih živčanih završetaka na serotonin, a to rezultira smanjenjem abdominalne boli, usporavanjem motiliteta te smanjenjem tonusa glatkih mišića crijeva (Camilleri, 2000). Antagonisti 5-HT₃ serotoninških receptora koji se koriste u liječenju IBS-a s dominantnom dijarejom su alosetron, ondansetron i ramosetron, od kojih su alosetron i ramosetron noviji lijekovi, dok se ondansetron još uvijek primjenjuje *off label*.

4.2.3.1. Alosetron

Alosetron (Slika 7) je potentni selektivni antagonist serotoninских 5-HT₃ receptora.



Slika 7. Strukturna formula alosetrona

Prvotno ga je FDA odobrila 2000. godine za liječenje žena koje boluju od IBS-a, no zbog straha od ozbiljnih nuspojava kao što su ishemični kolitis i komplikacije konstipacije, promijenjena mu je indikacija. Liječenje je alosetronom ograničeno na žene koje boluju od IBS-a s dominantnom dijarejom u kojih simptomi traju duže od 6 mjeseci, bez prisutnih anatomskih ili biokemijskih nepravilnosti u GI traktu te one pacijentice koje se ne mogu adekvatno liječiti klasičnom terapijom (Bleser, 2011).

Podaci o farmakokinetici alosetrona dobiveni su ispitivanjem na zdravim dobrovoljcima. Oralnom primjenom jednokratne doze od 4 mg postignut je C_{max} 20 $\mu\text{g/L}$ za vrijeme t_{max} 1,5 h. Oralna je bioraspoloživost iznosila 47 % za jednokratnu dozu od 4 mg, a oko 60 % za dozu od 2 mg. Nije utvrđena klinički značajna promjena bioraspoloživosti u slučaju primjene alosetrona uz obrok. Za dugotrajnu primjenu primijećeno je da se alosetron ne nakuplja u plazmi pri višekratnom doziranju, već su u 29 dana ispitivanja primjenom doze od 1 mg dnevno izmjerene približne C_{max} oko 6,0 $\mu\text{g/L}$. Većina se apsorbiranog alosetrona metabolizira u jetri putem CYP enzima (oko 93 %) i eliminira bubrezima s vremenom poluživota oko 1,4 h. Klirens je u muških dobrovoljaca iznosio 71 L/h. Zbog manjeg klirensa u žena, zabilježena je veća sistemska izloženost alosetronu (www.accessdata.fda.gov).

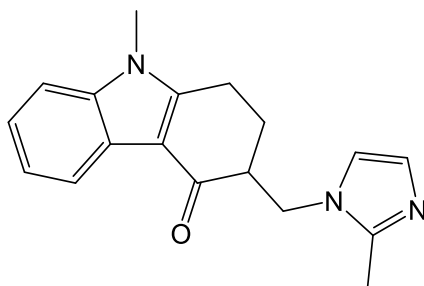
Preporučeno doziranje alosetrona je 0,5-1,0 mg 1-2 puta dnevno, ovisno o ozbiljnosti simptoma. Učinkovitost je ispitana randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim studijama na različitim skupinama žena. U studijama u koje su uključene žene koje boluju od teškog oblika IBS-a dijarejom ukupno je sudjelovalo preko 1500 ispitanica koje su primale placebo, 0,5 mg, 1 mg ili 2 mg alosetrona dnevno. Rezultati studija pokazali su poboljšanje 13-16 % u postotku dana u kojima se smanjila hitnost pražnjenja crijeva. Konzistencija se stolice također značajno poboljšala na skali od 1-5: s ocjene 4 (mekana

stolica) u početku, na ocjenu 3 (formirana stolica) na kraju ispitivanja u pacijentica koje su primale alosetron. Prosječan se dnevni broj pražnjenja crijeva u ispitivanoj skupini smanjio s 3,2 na 2,1, dok je u placebo skupini ostao prilično visok. Za procjenu su se generalnog stanja pacijenta i njihove bolesti koristili upitnici sa skalom od 7 bodova kojom su pacijenti svaka 4 tjedna procjenjivali svoje stanje (od lošeg stanja ili pogoršanja do poboljšanja simptoma bolesti). Na taj se način procijenio ukupni odgovor na terapiju. Generalni je zaključak provedenih studija da su sve ispitivane doze doprinijele smanjenju neugodnih simptoma kao što su bol i nelagoda, poboljšanju konzistencije stolice i učestalosti pražnjenja i potrebe za hitnim pražnjenjem crijeva (Barman Bulfour i sur., 2000).

Najčešća je nuspojava konstipacija, zbog koje su najčešće ispitanici bili i isključeni iz kliničkih ispitivanja. Konstipacija se javila u 20-29 % pacijenata te je češća bila u žena. Glavobolja je druga najčešće zabilježena nuspojava, u 7-13 % ispitanika. Ostale nuspojave mogu uključivati abdominalnu bol, nelagodu i mučninu. Važno je naglasiti da je alosetron obavezno isključiti iz terapije ako dođe do konstipacije ili ishemijskog kolitisa (Camilleri, 2000).

4.2.3.2. Ondansetron

Ondansetron (Slika 8) jedan je od najstarijih 5-HT₃ antagonista koji je svoje mjesto našao u liječenju postoperativne mučnine ili mučnine uzrokovane kemoterapijom.



Slika 8. Strukturna formula ondansetrona

Razvijen je 1980-ih, a od tada se povećao broj njegovih farmaceutskih oblika od klasičnih tableta, raspadljivih oralnih tableta do otopina namijenjenih za i.v. primjenu. Dugoročna prisutnost ondansetrona u kliničkoj praksi pokazala je zadovoljavajući sigurnosni profil i potencijal za proširenje indikacija na liječenje sindroma iritabilnog kolona s dominantom dijarejom. Utjecaj na poboljšanje viskoznosti stolice, smanjenje učestalosti pražnjenja i usporavanje prolaza crijevnog sadržaja omogućili su uvrštavanje ondansetrona u terapiju IBS-a (Lee, 2015).

Farmakokinetički su parametri ondansetrona dobiveni ispitivanjem na zdravim dobrovoljcima. Zabilježena je dobra apsorpcija iz crijeva, ali bioraspoloživost od oko 60 % zbog intenzivnog metabolizma prvog prolaza kroz jetru. Ondansetron u jetri podliježe reakcijama hidrosilacije, a u metabolizam su uključeni enzimi CYP 1A2, 2D6, i 3A. Moglo se pretpostaviti da takvi putevi metabolizma donose brojne interakcije s drugim lijekovima, međutim one nisu zabilježene te je ustanovljeno da je ondansetron prikladan za kompleksne terapije. Primjenom 8 mg ondansetrona u jednokratnoj dozi ili višekratno postiže se C_{max} 20-48 ug/L za vrijeme t_{max} 1-2,1 h. Uočeno je da se nakon višekratne primjene ondansetron ne nakuplja u plazmi te da mu vrijeme poluživota iznosi 2,5-5,4 h. Vrijednost volumena distribucije kreće se od 135 do 160 L, a vezanje za proteine plazme od 70 do 76 % (Wilde i Markhan, 1996).

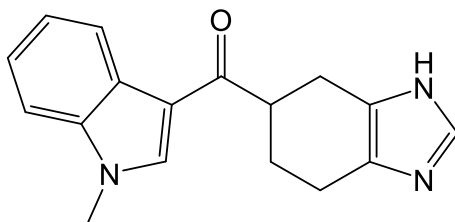
Nakon što je primijećeno da osim za osnovne indikacije liječenja i prevencije mučnine ondansetron ima dodatne učinke na dijareju, provedene su kontrolirane studije kako bi se utvrdila njegova učinkovitost u liječenju dijareje u sindromu iritabilnog crijeva. Provedeno je nekoliko studija, a jedno 5-tjedno ispitivanje iz 2013. godine koje uključuje 120 pacijenata fokusira se na poboljšavanje konzistencije stolice, odnosno postizanje viskoznije stolice. Primarni je cilj studije utvrditi postotak pacijenata koji odgovaraju na terapiju ondansetronom sa smanjenjem osjećaja hitnosti i poboljšanjem konzistencije stolice u periodu 5 tjedana tijekom ispitivanja. Rezultati su pokazali da ondansetron u odnosu na placebo ima značajan utjecaj na povećanje viskoznosti stolice, smanjenje učestalosti defekacije i osjećaja hitnosti pražnjenja te također smanjenje nadutosti sve kao rezultat usporavanja crijevnog motiliteta. Nije zanemarivo ni generalno poboljšanje stanja pacijenata koje su osjetili oko 83 % ispitanika koji su primali ondansetron u odnosu na placebo skupinu u kojoj je poboljšanje zabilježeno u oko 37 % ispitanika (Garsed i sur., 2014).

Dodatno, nedavno su Gunn i suradnici proveli randomiziranu dvostruko slijepu placebo kontroliranu pilot studiju na 400 pacijenata koji imaju dijagnosticiran IBS s dijarejom prema Rome IV kriterijima, a koja potvrđuje učinkovitost ondansetrona u odnosu na placebo (Gunn i sur., 2019).

4.2.3.3. Ramosetron

Ramosetron (Slika 9) je još jedan antagonist 5-HT₃ receptora koji nosi indikaciju za liječenje sindroma iritabilnog kolona s dominantnom dijarejom te iako nije registriran na

europskom i američkom području, važno ga je spomenuti zbog njegove učinkovitosti i dobrog sigurnosnog profila.



Slika 9. Strukturna formula ramosetrona

Ramosetron je 1996. godine registriran kao antiemetik u Japanu, a danas se koristi u više zemalja istočne Azije u terapiji IBS-a (Min i Rhee, 2015). Dostupan je u obliku tableta za p.o. primjenu i raspadljivih tableta za usta. Indikacije, doziranje, put primjene ramosetrona bile su u početku jednake za muškarce i žene, ali je japanska agencija za lijekove PMDA (engl. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) u međuvremenu zaključila da se farmakokinetika u žena razlikuje u odnosu na muškarce te da je potrebno ponovo provesti studije učinkovitosti i sigurnosti na ženskoj populaciji. Nakon dobivenih zadovoljavajućih rezultat, ramosetron je 2015. godine odobren za liječenje IBS-a i muškaraca i žena (www.pmda.go.jp).

Studije učinkovitosti provedene su u fazi III kliničkih ispitivanja ramosetrona u dvjema randomiziranim, dvostuko slijepim, placebo kontroliranim studijama - jedna za mušku populaciju, a druga za žensku populaciju. U prvoj je studiji sudjelovalo 296 pacijenata podijeljenih u dvije skupine. Jedna je skupina primala 5 µg ramosetrona, a druga placebo. Rezultati govore o generalnom poboljšanju simptoma bolesti u skupini koja je primala ramosetron (50,3 % pacijenata je prijavilo poboljšanje) u odnosu na placebo skupinu (19,6 % pacijenata je osjećalo poboljšanje). Također je zabilježeno poboljšanje u konzistenciji stolice, olakšavanje sveukupnih simptoma i abdominalne boli. U drugoj randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji provedeno na pacijenticama rezultati su prilično slični nakon primjene 2,5 µg ramosetrona kroz 12 tjedana, a zamijećena je veća stopa konstipacije nego u muških pacijenata. Incidencija konstipacije u skupini pacijentica koje su primale ramosetron bila je značajno viša nego u placebo skupini (11 % u odnosu na 4,6 %), dok je u muških pacijenata zabilježena stopa konstipacije samo 3,4 % u ispitivanoj skupini. Ovakvi su podaci ukazali na potrebu prilagodbe doze i načina doziranja ramosetrona s obzirom na spol (Corsetti i Whorwell, 2016).

Ispitivanja koja su pratila dugoročno liječenje pokazala su da se učinkovitost ramosetrona ne smanjuje s vremenom te da je siguran za dugotrajnu upotrebu, odnosno da se nuspojave ne pojačavaju. Analizom podataka o sigurnosti dobivenih kliničkim studijama utvrdilo se da je najznačajnija nuspojava konstipacija koja je češća u žena. Međutim, ni jedan zabilježeni slučaj nije bio ozbiljnog i teškog karaktera te se uspio riješiti prekidom liječenja ramosetronom. Iz tog razloga preporuka je prestati s liječenjem ukoliko dođe do konstipacije. Nakon takve upute, u postmarketinškom praćenju nisu zabilježeni problemi sa sigurnosti liječenja.

Preporučeno je doziranje za muškarce 5 µg jednom dnevno s time da se doza može povećati maksimalno do 10 µg dnevno. Za žene je preporučena dnevna doza 2,5 µg primijenjena jednom dnevno i maksimalna dnevna do 5 µg (www.pmda.go.jp). Razlika u doziranju rezultat je zanimljivih razlika u metabolizmu ramosetrona u muškaraca i žena, a ključna je odrednica p.o. primjena i metabolizam prvog prolaza kroz jetru. Ramosetron kao i ostali 5-HT₃ antagonisti podliježe ekstenzivnom metabolizmu u jetri, između ostalog i preko CYP 1A2 i 2D6. Upravo je različita aktivnost CYP-a 1A2 uzrok veće izloženosti pacijentica ramosetronu, jer je značajan u metabolizmu prvog prolaza i za eliminaciju ramosetrona. Postepene promjene u metabolizmu i klirensu događaju se u procesu starenja i smanjenja funkcije jetre. Procjenjeno je da prosječni klirens 0,19 L/h pada za svaku godinu života za 3 % nakon 57. godine, stoga je posebno važno obratiti pozornost na doziranje u starijih pacijenata (Lee i sur., 2016).

4.3. Farmakološki profil spazmolitika

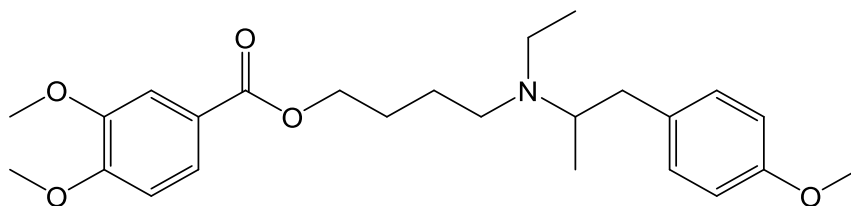
Spazmolitici su heterogena skupina lijekova koji se koriste kao dio terapije IBS-a, a mogu se podijeliti u nekoliko podskupina. Iako najčešće imaju kompleksne mehanizme opuštanja glatkih mišića, u skupine su podijeljeni prema svojim glavnim mehanizmima djelovanja: izravni spazmolitici, antikolinergici i inhibitori Ca²⁺-kanala. Najbrojniji su i generalno se smatraju sigurnim lijekovima te se najčešće mogu primjenjivati u svim dobnim skupinama.

4.3.1. Izravni spazmolitici

4.3.1.1. Mebeverin

Mebeverin (Slika 10) je jedan od starijih lijekova u liječenju IBS-a, a po kemizmu je beta-feniletil-aminski derivat rezerpina koji direktno inhibira o naponu ovisne natrijeve kanale

te posljedično tome sprječava intracelularno nakupljanje kalcija koje je ključno za kontrakciju glatkih mišića. Na taj način inhibira pretjeranu crijevnu peristaltiku i smanjuje abdominalnu bol, ali utječe i na usporavanje prolaza crijevnog sadržaja (Annahazi i sur., 2014).



Slika 10. Strukturna formula mebeverina

Namijenjen je za oralnu primjenu, u obliku tableta koje sadrže 135 mg mebeverina. Primjena je ograničena na 405 mg dnevno, odnosno 3 tablete dnevno koje se uzimaju 20 minuta prije obroka uz veću količinu vode. Nakon oralne primjene, mebeverin se brzo i potpuno apsorbira iz crijeva nakon čega podliježe metabolizmu esterazama koje ga u prvom koraku hidroliziraju na veratričnu kiselinu i alkohol. Glavni je metabolit u plazmi dimetilkarboksilna kiselina. Mebeverin se u potpunosti eliminira putem urina kao metabolit. U starijih pacijenata i pacijenata s oštećenom jetrenom ili bubrežnom funkcijom nije zabilježen povećan rizik toksičnosti ili nuspojave, stoga je zaključeno da za takve pacijente nije potrebno prilagođeno doziranje (www.medicines.org.uk).

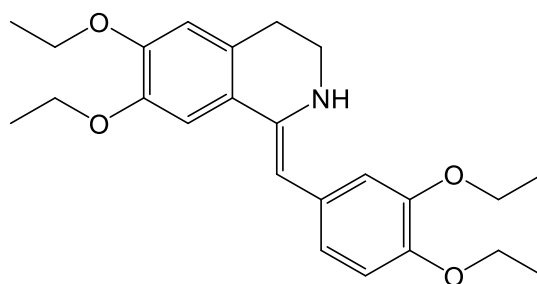
Svoju je učinkovitost mebeverin pokazao kroz dugogodišnju prisutnost na tržištu i u kliničkoj praksi te kontroliranim kliničkim studijama koje su ispitivale učinak mebeverina u dozama 135-200 mg. U sustavnom je pregledu učinkovitosti i sigurnosti do izražaja došao zanimljiv fenomen - ispitivanja u placebo-kontroliranim studijama nisu pokazala statistički značajno poboljšanje simptoma abdominalne boli i grčeva u skupini koja je primala mebeverin u odnosu na placebo skupinu (Darvish-Damavandi i sur., 2010). Međutim, u studijama u kojima je uspoređivana učinkovitost mebeverina u odnosu na druge spazmolitike (npr. pinaverij bromid), mebeverin se dokazao učinkovitim za pacijente s IBS-om s dominantnom dijarejom. Usporedbom rezultata grupe koja je primala mebeverin i grupe koja je primala pinaverij bromid zaključeno je da je generalno poboljšanje u obje skupine slično, a to se odnosilo na smanjenu frekvenciju defekacije, viskoziju stolicu i smanjenu abdominalnu bol. Osim usporedbe s antispazmodicima, provedena je usporedba učinkovitosti mebeverina s antagonistima 5-HT₃ receptora, odnosno ramosetronom. U tom je slučaju također utvrđeno približno jednako poboljšanje u obje ispitivanje skupine. Oba su lijeka djelovala na smanjenje

abdominalne boli i nelagode, smanjenje osjećaja hitnosti pražnjena crijeva i poboljšanje konzistencije stolice (Annahazi i sur., 2014).

Sigurnosni profil mebeverina je povoljan, što znači da nisu zabilježene ozbiljne nuspojave te da se dobro podnosi. Također je utvrđeno da doza od 200 mg nema učestalije ili ozbiljnije nuspojave od 135 mg mebeverina. Učestalost nuspojava procijenjena je na 0,1-0,6 događaja po pacijentu u godinu dana izloženosti (Darvish-Damavandi i sur., 2010). Zbog svoje sigurnosti i učinkovitosti, mebeverin je još uvijek zastupljen u terapiji IBS-a te je dostupan u velikom broju država diljem svijeta.

4.3.1.2. Drotaverin

Drotaverin (Slika 11) je derivat papaverina, a mehanizam mu se temelji na snažnom selektivnom spazmolitičkom djelovanju na glatke mišiće probavnog sustava.



Slika 11. Strukturna formula drotaverina

Direktna inhibicija kontrakcije glatkih mišića GI trakta temelji se na inhibiciji kalcij-kalmodulin kompleksa i fosfodiesteraze (PDE), posebice fosfodiesteraze 4. Izoenzim PDE4 ima regulatornu ulogu u kontrakciji glatkih mišića GIT-a kontrolirajući razine unutarstaničnog cikličkog AMP-a (cAMP-a). Indikacija za primjenu drotaverina nije ograničena samo na liječenje bolova povezanih s grčevima u IBS-u, već se primjenjuje i za sprječavanje grčeva u glatkim mišićima bilijarnog i urinarnog trakta (Rai i Nijhawan, 2021).

Drotaverin je također lijek koji se već duže vrijeme nalazi na tržištu te mu je farmakokinetika dobro poznata. Nakon primjene doze od 80 mg p.o., rezultati bioraspoloživosti pokazali su interindividualne razlike u rasponu 24,5-91,0 %. Takvim je razlikama doprinijela podložnost drotaverina ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaza kroz jetru. Apsorbirani dio lijeka ima prividni volumen distribucije oko 193 L, dok je AUC procijenjen na oko 5686 ng/mL/h. Vrijeme poluživota iznosi 9,33 h, a usporedbom klirensa iz

Iako ne nosi izričitu indikaciju za liječenje sindroma iritabilnog crijeva, ključna je terapija za kontroliranje simptoma boli povezanih s funkcionalnim poremećajem crijeva. Butilskopolamin ima afinitet za muskarinske receptore na stanicama glatkih mišića GI trakta u kojima iskazuje svoje antikolinergičko djelovanje. Inhibicijom muskarinskih receptora sprječava naprezanje glatkih mišića i rezultira opuštanjem mišića i prestankom boli. Danas je butilskopolamin dostupan kao receptni lijek, a zbog svoje sigurnosti i učinkovitosti također i bez recepta (engl. *over the counter*, OTC).

Farmakokinetički profil butilskopolamina rezultat je njegove strukture – kvaterna amonijeva skupina ključan je dio koji cijeloj molekuli daje pozitivan naboj zbog kojeg se ona slabo apsorbira iz crijeva nakon oralne primjene. Takvo svojstvo omogućava nakupljanje lijeka na mjestu djelovanja i direktno vezanje na muskarinske receptore u crijevima i glatkim mišićima abdominalnog područja te minimalno sistemsko djelovanje koje bi moglo rezultirati neželjenim događajima. U studijama provedenim na zdravim dobrovoljcima bioraspoloživost je procijenjena na oko 8 %, a pri terapijskim je dozama gotovo nemoguće odrediti koncentraciju lijeka u plazmi. Tek je primjenom butilskopolamina u dozi 500 mg određena maksimalna koncentracija u plazmi koja je iznosila 5 ng/mL. Volumen distribucije je 128 L, a molekula ne prolazi krvno-moždanu barijeru zbog pozitivno nabijene kvaterne amonijeve skupine. Nakon oralne primjene apsorbirani se butilskopolamin uglavnom metabolizira esterazama koje cijepaju estersku vezu te se metaboliti izlučuju bubrezima. Sav neapsorbirani dio doze eliminira se putem fecesa (Tytgat, 2007).

Za dokazivanje učinkovitosti uglavnom su provedene placebo kontrolirane studije u kojima je primjenjivan butilskopolamin u dozama 30-60 mg dnevno. Sustavni pregled i usporedba provedenih studija pokazala je da je u svakoj od studija butilskopolamin pokazao statistički značajno poboljšanje abdominalne boli u odnosu na placebo. Također, ispitivane su i kombinacije pojedinih lijekova s butilskopolaminom u odnosu na placebo, npr. kombinacije s paracetamolom, metamizolom, lorazepamom i sl. Kombinacije su se također dokazale superiorne u usporedbi s placebo. Pacijenti su tijekom i na kraju ispitivanja ocjenjivali prisutnu bol pomoću VAS (vizualno analogne skale) ili verbalno opisivali napredak stanja (Tytgat, 2007).

U kliničkim su se studijama također pratile i nuspojave butilskopolamina te je zaključeno da se dobro podnosi i ima minimalne antikolinergičke nuspojave. Pojavnost nuspojava procijenjena je na <1,5 %, a u zabilježenim slučajevima antikolinergički učinci poput mučnine, konstipacije, suhih usta, tahikardije, zamućenog vida bili su vrlo blagi. Također, na zdravim su dobrovoljcima ispitane doze puno veće od dopuštene dnevne doze

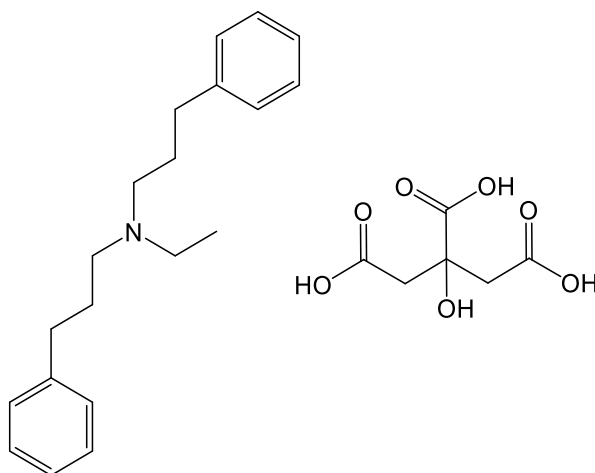
koje su se kretale 200-600 mg/dne. Pokazalo se da čak ni najveća doza ne uzrokuje nuspojave u SŽS-u, niti bilo koje druge ozbiljne nuspojave. Čak i postmarketinško praćenje ide u prilog sigurnosti butilskopolamina te navodi nisku incidenciju antikolinergičkih nuspojava.

Generalno, butilskopolamin smatra se učinkovitim i sigurnim lijekom koji je dostupan u brojnim dozama i oblicima. Uz najzastupljeniji oblik oralnih tableta (10 mg butilskopolamina), na tržištu su prisutni i oblici za rektalnu (7,5 ili 10 mg) i intravensku primjenu (20 mg/mL). Maksimalna je dopuštena oralno primjenjena doza 100 mg (Tytgat, 2007).

4.3.3. Blokatori Ca^{2+} -kanala

4.3.3.1. Alverin citrat

Alverin citrat (Slika 13) je spazmolitik koji modulira aktivnost glatkih mišića djelujući na ulazak kalcijevih iona u stanice.



Slika 13. Strukturna formula alverin citrata

Prekliničkim je ispitivanjima pokazano da alverin citrat skraćuje trajanje spontanih kontrakcija u GI traktu, prevenirajući ishemiju glatkih mišića i posljedično tome sprječava pojavu abdominalne boli. Inhibicijom inaktivacije kalcijevih kanala povećava se ulaz kalcija u stanice, ali istovremeno se smanjuje osjetljivost kontraktilnih proteina na kalcij, čime se smanjuje aktivnost glatkih mišića (Annachazi i sur., 2014). Svojim mehanizmom djeluje na dva najvažnija simptoma IBS-a: motilitet GI trakta i osjetljivost glatkih mišića na podražaje, istovremeno ne iskazujući sistemske nuspojave što je vrlo važno za dugotrajnu kontrolu bolesti. Alverin citrat na tržištu je dostupan od 1990. s indikacijom za liječenje funkcionalnih

poremećaja crijeva u kombinaciji sa simetikonom (dimetikon) u dozama 60 mg i 300 mg (Wittmann i sur., 2009).

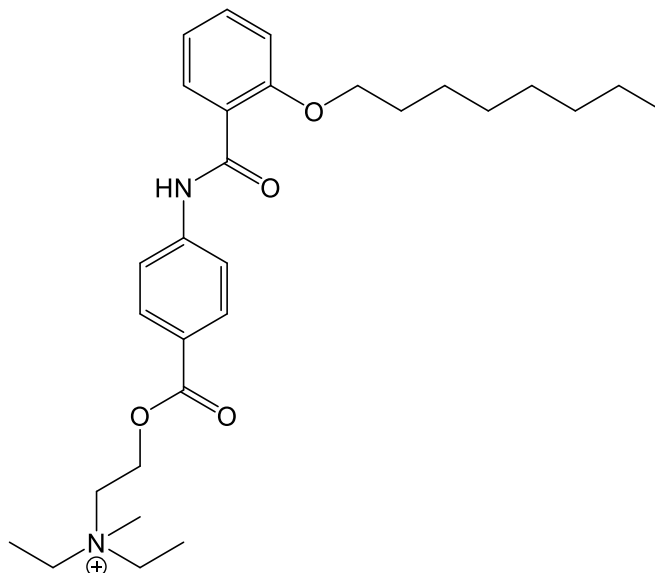
Farmakokinetika alverin citrata ispitana je na zdravim dobrovoljcima nakon primjene jednokratne doze od 120 mg. Nakon apsorpcije iz GI trakta, alverin citrat se vrlo brzo metabolizira u aktivni 4-hidroksialverin koji podliježe daljnjem metabolizmu u N-desetilalverin i 4-hidroksialverin glukuronid. Različite vrijednosti AUC za roditeljsku molekulu i za metabolite unutar ispitivane skupine ukazuju na interindividualne razlike u metabolizmu i apsorpciji alverina. Nekoliko faktora može utjecati na njegovu bioraspoloživost, a smatra se postoji mogućnost razlike u intestinalnoj topljivosti alverina (ovisno o pH) i polimorfizmu enzima odgovornih za hidroksilaciju. Vrijednost T_{max} iznosila je 0,5 h, a C_{max} 12,967 pg/mL, dok je AUC_{0-t} 64,743 pg/mLh. Vrijeme poluživota alverin citrata u plazmi iznosi u prosjeku 0,8 h te se on i njegovi metaboliti uglavnom eliminiraju putem bubrega (Wittmann i sur., 2009).

S obzirom da je sindrom iritabilnog crijeva kronična bolest nepredvidljivog tijeka s razdobljima egzacerbacija i remisija, prilično je zahtjevno procjenjivati učinkovitost lijekova. Uz različita individualna stanja ispitanika koji sudjeluju u kontroliranim randomiziranim studijama, uočen je značajno velik placebo učinak koji dodatno otežava interpretaciju rezultata. Tako se u istraživanju koje su proveli Mitchell i sur. 2002. godine pokazalo da alverin citrat nije učinkovitiji u kontroli simptoma IBS-a od placeba. Rezultati su pokazali da je u približno jednakom broju pacijenata u obje grupe zabilježeno smanjenje simptoma bolesti i generalno poboljšanje (Mitchell i sur., 2002). S druge strane, kliničko ispitivanje učinkovitosti kombinacije alverin citrata i simetikoma pokazalo je značajno poboljšanje simptoma abdominalne boli i nelagode. Oralnom primjenom takve kombinacije 3 puta dnevno kroz 4 tjedna postiglo se poboljšanje u većem broju pacijenata (46,8 % ispitanika) u odnosu na placebo grupu (34,3 % ispitanika), neovisno o tipu IBS-a (Wittmann i sur., 2009).

Alverin citrat je zastupljen u kliničkoj praksi, a tome doprinosi njegov povoljni sigurnosni profil u kojem nisu zabilježene ozbiljne i česte nuspojave. Nuspojave nepoznate učestalosti mogu uključivati mučninu, glavobolju, slabost (www.medicines.org.uk).

4.3.3.2. Otilonij bromid

Otilonij bromid (Slika 14) je spazmolitik koji svojim različitim mehanizmima doprinosi kontroli simptoma sindroma iritabilnog kolona i ostalih spastičnih stanja.



Slika 14. Strukturna formula otilonij bromida

Glavni je mehanizam koji objašnjava njegovo djelovanje moduliranje prometa kalcija u/iz stanica, odnosno inhibicija infliksa kalcijevih iona u stanice glatkih mišića crijeva čime se osigurava opuštanje mišića i smanjenje boli. Također, direktno djeluje na kontraktilne proteine te kao antagonist tahikinskih NK2 receptora može smanjiti ekspresiju NK2 i modulirati razvoj hiperalgije. Na molekularnoj razini dokazan je afinitet otilonijeva bromida za muskarinske receptre M1, M2, M3, M4 i L-tip kalcijevih kanala. Svi dokazi upućuju na kompleksno djelovanje i učinkovitost otilonijeva bromida u donjim dijelovima probavnog trakta, točnije u tankom i debelom crijevu (Evangelista, 1999).

Nakupljanje i djelovanje otilonij bromida u donjim dijelovima GI trakta omogućuje mu kvaterna amonijeva skupina u strukturi, zbog koje se molekula ne apsorbira iz tankog crijeva. U farmakokinetičkim je studijama to dokazano izmjerenim minimalnim sistemskim koncentracijama 2 h nakon primjene lijeka koje su se kretale oko 10 ng/mL. Takve su plazmatske koncentracije značajno niže od koncentracija lijeka koje pokazuju spazmolitički učinak. Lijek se gotovo u potpunosti eliminira fecesom (97,1 %) te minimalno urinom (0,7 %) (Evangelista, 1999).

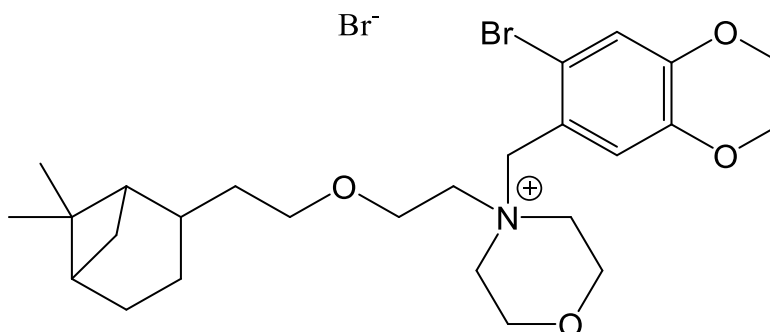
Učinkovitost otilonij bromida dokazana je s nekoliko placebo kontroliranih studija, a jedan je od primjera randomizirano kliničko ispitivanje iz 2010. godine koje potvrđuje da

otilonij poboljšava kontrolu simptoma sindroma iritabilnog kolona. Ovim je istraživanjem dokazana klinička učinkovitost, tj. smanjivanje abdominalne boli, ali i dugotrajnija kontrola bolesti nakon prekida primjene lijeka. Uočeno je da su se u pacijenata koji su primali otilonijev bromid egzacerbacije bolesti rjeđe pojavljivale nego u skupini ispitanika koji su primali placebo. Takav se dugotrajan učinak pripisao lipofilnoj strukturi lijeka, zbog koje se on mogao zadržati u glatkim mišićima nakon prestanka primjene. Klinički promatrano, takav je profil povoljan za dugotrajnu kontrolu bolesti. Ispitivanje je trajalo 15 tjedana, a rezultati su uspoređivani nakon 5, 10 i 15 tjedana. Nakon petog tjedna liječenja nisu zabilježene značajne razlike između skupine koja je primjenjivala otilonij bromid i skupine koja je primala placebo. Takav razvoj događaja pripisuje se snažnom placebo efektu u većini početaka ispitivanja lijekova za IBS i varijabilnom tijeku bolesti. U konačnici, nakon 15 tjedana, otilonij bromid dokazao je svoju učinkovitost smanjujući incidenciju epizoda abdominalne boli u odnosu na placebo skupinu. Intenzitet se boli također značajno smanjio u skupini koja je primala otilonij bromid, a samim se time poboljšalo i generalno stanje pacijenata (Clave i sur., 2011).

Istom je studijom dokazana i sigurnost primjene otilonijeva bromida, jer se pokazao kao siguran lijek koji se dobro podnosi. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave, a najčešće su prijavljene one vezane za GI trakt kao što su abdominalna bol, nadutost. Procijenjeno je da je lijek siguran za dugotrajnu terapiju (Clave i sur., 2011).

4.3.3.3. Pinaverij bromid

Pinaverij bromid (Slika 15) još je jedan blokator kalcijevih ionskih kanala koji je po svojoj kemijskoj strukturi kvaterna amonijeva sol.



Slika 15. Strukturna formula pinaverij bromida

Zbog prisutnog pozitivnog naboja u molekuli, pinaverij se slabo apsorbira i uglavnom djeluje lokalno na crijeva. Promatrano na razini stanica glatkih mišića crijeva, pinaverij inhibira ulazak kalcijevih iona u stanice kroz L-tip kalcijevih kanala čime se smanjuje intenzitet i učestalost kontrakcija glatkih mišića (Barbalho i sur., 2015). Na tržištu je dostupan u obliku tableta u dozama 50 ili 100 mg i nosi indikaciju za liječenje simptoma povezanih sa IBS-om, prvenstveno abdominalne boli i nelagode u crijevima te problema povezanih sa funkcionalnim poremećajima bilijarnog trakta. Preporuka je za uzimanje lijeka uz obrok i puno vode zbog mogućnosti uzrokovanja nadražaja i oštećenja sluznica usta i jednjaka. Uobičajeno doziranje je 50 mg tri puta dnevno, tj. 150 mg/dne, a maksimalna je dnevna doza 100 mg tri puta dnevno, odnosno 300 mg/dne (www.halmed.hr).

Farmakokinetika pinaverij bromida vrlo je slična onoj otilonijevog bromida – minimalna apsorpcija lijeka iz GI trakta (5-10 %) i podlijevanje apsorbiranog dijela ekstenzivnom metabolizmu jetri. Nakon apsorpcije, vršne se koncentracije postižu u vremenu 30-60 min te se 95-98 % apsorbiranog lijeka veže za proteine plazme. Većina je pinaverij bromida eliminira metabolizmom putem jetre, a manji se dio eliminira bubrezima. Ne dolazi do nakupljanja lijeka u plazmi, a gotovo se cijela doza lijeka eliminira putem fecesa nakon lokalnog djelovanja u crijevima (Christen i Tassignon, 1989).

Pinaverij bromid je dugi niz godina prisutan u kliničkoj praksi i propisuje se vrlo često kao prva linija liječenja. Meta-analiza iz 2021. godine obrađuje osam provedenih studija koje su uspoređivale učinak pinaverija u odnosu na placebo te donosi zaključak da je pinaverij bromid učinkovit u kontroli simptoma IBS-a koji uključuju abdominalnu bol, probleme sa konzistencijom stolice te nadutost (Bori sur., 2021).

Najčešća je nuspojava konstipacija pri primjeni 150 mg pinaverij bromida dnevno pri čemu je incidencija manja od 1 %. Ono što je važno za sve inhibitore Ca-kanala koji se koriste u liječenju IBS-a je odsutnost sistemskih nuspojava kao što su vazodilatacija i antiaritmjsko djelovanje. Za pinaverij bromid je dokazano da ni nakon i.v. primjene u dozi 4 mg ne pokazuje značajnije sistemske nuspojave. Čak ni u pacijenata s kardiovaskularnim poremećajima nije izazvao promjene u tlaku, elektrokardiogramu i srčanoj elektrofiziologiji. Također, pinaverij bromid nema ni antikolinergičke nuspojave poput suhoće usta, zamućenog vida, palpitacija i sl. (Christen i Tassignon, 1989).

4.4. Farmakološki profil antidepresiva

Antidepresivi su među posljednjima našli svoje mjesto u terapiji sindroma iritabilnog kolona. Početak se korištenja bilježi oko 1980-ih te se njihova učinkovitost i sigurnost

kontinuirano prate kontroliranim kliničkim ispitivanjima i u konačnici preglednim radovima i meta-analizama (Clouse, 2003). Najčešće su korišteni lijekovi iz skupine tricikličkih antidepresiva (TCA) i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) te je za njih dostupno najviše podataka. U kompleksnoj patofiziologiji IBS-a antidepresivi imaju potencijal djelovanja na abdominalnu bol, visceralnu preosjetljivost pa čak i na motilitet crijeva (Rahimi i sur., 2009).

Antidepresivi još uvijek ne nose indikaciju za liječenje IBS-a, ali implementirani su u smjernicama za liječenje i preporuka su za određene podskupine pacijenata poput onih s abdominalnom boli i anksioznošću. Preporučuju se kada pacijent ne odgovara dobro na prve linije liječenja IBS-a, pogotovo kada je abdominalna bol dominantan simptom. Smatra se da antidepresivi utječu na vezu mozak-crijeva te ostvaruju periferni učinak direktno na crijeva putem inhibicije aferentnih signalnih puteva za prijenos bolnih impulsa. Sekrecijsku funkciju moduliraju preko kolinergičkih, serotonergičkih i noradrenergičkih puteva. Na razini SŽS-a, antidepresivi moduliraju percepciju boli, popravljaju raspoloženje, utječu pozitivno na spavanje i održavanje sna (Bundeff i Woodis, 2014).

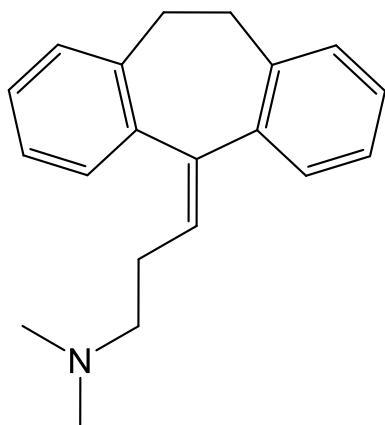
Kliničke studije i iskustvo korištenja antidepresiva u indikaciji IBS-a pokazuju da su niže doze TCA učinkovite u kontroli abdominalne boli te da je nastup djelovanja vrlo brz. Međutim doze TCA niže od onih koje se koriste za psihijatrijske indikacije ne djeluju na komorbiditete, kao što su anksioznost i depresija u pacijenata sa IBS-om. S druge strane, lijekovi se iz skupine SSRI koriste u punim dozama i postižu kontrolu depresije i anksioznosti povezanih s IBS-om. Nastup djelovanja je odgođen, stoga se ponekad kombiniraju s TCA (Ford i sur., 2019).

4.4.1. Triciklički antidepresivi

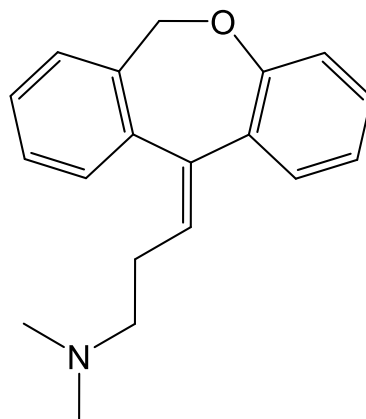
Triciklički su antidepresivi stariji i poznatiji lijekovi, a njihovo se djelovanje bazira na moduliranju djelovanja monoamina. Oni inhibiraju transportere za monoamine (serotonin, noradrenalin, manje dopamin) na membranama presinaptičkih neurona na periferiji i u SŽS-u te tako povećavaju koncentraciju monoamina i njihove učinke. Također djeluju antagonistički na H1 histaminski receptor što za posljedicu ima sedaciju i debljanje, a najpotentniji je inhibitor doksepin već u dozama 5-25 mg. Djelovanje antidepresiva na serotoninske receptore 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} ima utjecaj na spavanje te inače pozitivno djeluju na cirkadijani ritam i obrasce spavanja. Afinitet za alfa₁-adrenoreceptore doprinosi smanjenju arterijskog tlaka te može uzrokovati posturalnu hipotenziju, ali u terapijskim dozama to je rijedak slučaj. Najbrojnije i prilično česte nuspojave posljedica su antagonističkog djelovanja na

muskarinske receptore. Nuspojave mogu uključivati suha usta, zamućen vid, konstipaciju, retenciju urina pa čak i smetnje u pamćenju što je izraženo u starijih pacijenata. Najmanji afinitet za muskarinske receptore ima desipramin pa samim time ima i najmanje nuspojave (Gillman, 2007).

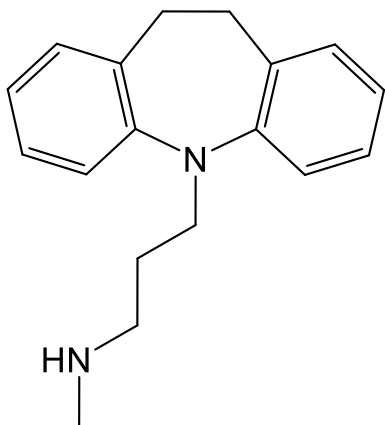
Sustavni pregledni rad iz 2017. godine koji obuhvaća kliničke studije, randomizirana kontrolirana ispitivanja i meta-analize donosi podatke o ispitivanim i najčešće korištenim dozama važnih antidepresiva u liječenju sindroma iritabilnog kolona. Tako su za amitriptilin (Slika 16) ispitivane doze u intervalu 10-25 mg dnevno, za doksepin (Slika 17) doze 50 ili 75 mg, za desipramin (Slika 18) 50-150 mg dnevno te za imipramin (Slika 19) dnevne doze 25 ili 50 mg. Većina je kliničkih ispitivanja potvrdila učinkovitost tricikličkih antidepresiva u olakšavanju simptoma abdominalne boli te poboljšanju generalnog stanja bolesti. Također, studija kojoj je primarni ishod bio smanjenje frekvencije defekacije pokazala je da TCA doprinose i smanjenju dijareje. Zaključno, triciklički se antidepresivi nalaze u smjernicama za liječenje IBS-a s dokazanom učinkovitošću kao 2. ili 3. linija liječenja te su više zastupljeni u terapiji od ostalih skupina antidepresiva (Kulak-Bejda i sur., 2017).



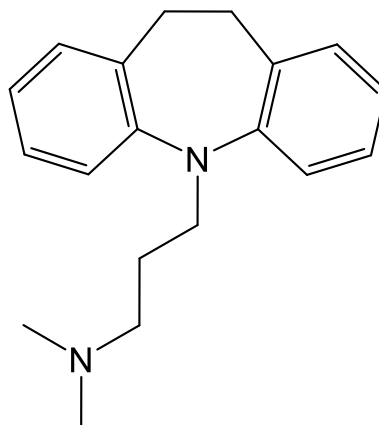
Slika 16. Strukturalna formula amitriptilina



Slika 17. Strukturalna formula doksepina



Slika 18. Strukturalna formula desipramina



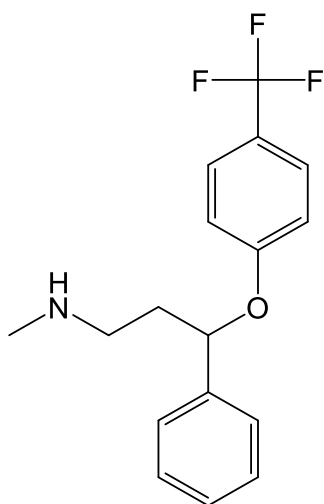
Slika 19. Strukturalna formula imipramina

4.4.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

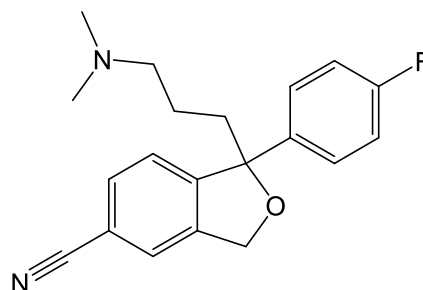
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina skupina su antidepresiva čiji je glavni mehanizam djelovanja sprječavanje povrata serotonina u presinaptičke živčane završetke i povećavanje koncentracije serotonina u sinapsi. Iako svi u skupini dijele glavni mehanizam, svaki lijek ima dodatne mehanizme koji ga razlikuju od ostalih iz skupine. Najčešće je riječ o izravnom djelovanju na serotoninske receptore, npr. fluoksetin koji je slabi antagonist 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} i 5-HT₃ receptora. Također, citalopram (Slika 21) i escitalopram koji su najselektivniji u skupini imaju dodatni inhibički učinak na ponovni povratak noradrenalina i dopamina te slabi afinitet za alfa₁-adrenergičke receptore. Fluoksetin (Slika 20) iskazuje antagonističko djelovanje na nikotinske kolinergičke receptore, dok paroksetin (Slika 22) ima umjereno antagonističko djelovanje na muskarinske receptore (Racagni i Popoli, 2010).

Prema preglednom radu iz 2014. godine za liječenje sindroma iritabilnog kolona analizirani su klinički podaci za fluoksetin, citalopram i paroksetin. Podaci su dobiveni iz randomiziranih kliničkih ispitivanja u trajanju 6-12 tjedana. Fluoksetin je primjenjivan u dozi od 20 mg dnevno, citalopram u dozama 20-40 mg dnevno te paroksetin u dozama u rasponu 10-50 mg. U svakoj od studija zabilježen je pozitivan učinak SSRI-jeva na simptome IBS-a, npr. smanjenje abdominalne boli, ubrzanje prolaza crijevnog sadržaja te poboljšanje generalnog stanja. Međutim, još uvijek nisu prva preporuka u liječenju IBS-a s prisutnim komorbiditetima kao što su anksioznost i depresija (Bundeff i Woodis, 2014).

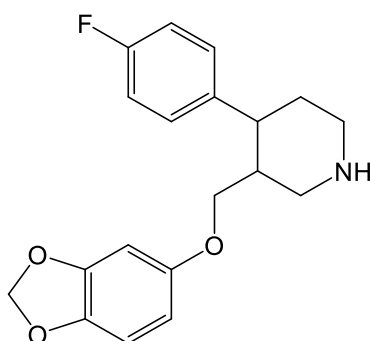
SSRI se generalno dobro podnose i imaju sličan sigurnosni profil. Najčešća im je nuspojava seksualna disfunkcija i smanjen libido u čak 60 % pacijenata. Nuspojave u SŽS-u mogu uključivati anksioznost, nesanicu, sedaciju i noćne more koje su zabilježene u čak 25 % pacijenata koji uzimaju neki od lijekova iz ove skupine. Zbog različitih dodatnih mehanizama djelovanja, razlikuje se i učestalosti nuspojave. Tako je za fluoksetin vjerojatnije da će uzrokovati nesanicu, a paroksetin će kao nuspojavu češće imati sedaciju. Posebna opasnost vezana uz SSRI je interakcija s lijekovima koji također djeluju na serotoninski sustav. Takvo međudjelovanje može rezultirati serotoninskim sindromom kojeg najčešće karakteriziraju promjene u mentalnom statusu, mioklonus, hiperfleksija, tremor. Još jedna važna karakteristika SSRI je moguća pojava sindroma ustezanja nakon naglog prekida terapije izabranim lijekom, pogotovo nakon primjene lijekova s kratkim vremenom poluživota kao što su fluvoksamin ili paroksetin. Moguće su nuspojave mučnina, slabost, nesanica, anksioznost, glavobolja, vrtoglavica (Racagni i Popoli, 2010).



Slika 20. Strukturna formula fluoksetina



Slika 21. Strukturna formula citaloprama

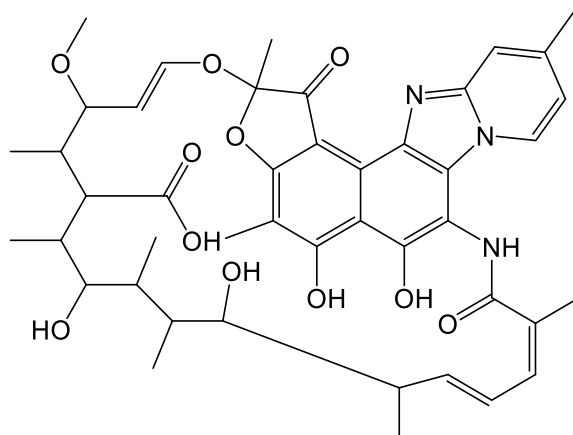


Slika 22. Strukturna formula paroksetina

4.5. Farmakološki profil antibiotika

4.5.1. Rifaksimim

Rifaksimim (Slika 23) jedini je lijek iz skupine antibiotika koji se koristi za liječenje IBS-a.



Slika 23. Strukturna formula rifaksimina

Sintetiziran je po uzoru na rifamicin, a njegova mu struktura omogućuje lokalno djelovanje u crijevima zbog međusobnog povezivanja molekula, povećanja cjelokupne strukture te posljedično slabe apsorpcije. Rifaksimim ima širok spektar djelovanja na Gram-pozitivne i Gram-negativne, aerobne i anaerobne bakterije. Vezanjem na beta-podjedinicu bakterijske DNA-ovisne RNA polimeraze, inhibira sintezu bakterijske RNA i replikaciju. Rifaksimim se pokazao učinkovitim protiv mnogih vrsta bakterija, među kojima su *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella* i mnoge druge. U *in vitro* ispitivanjima se utvrdilo da je učinkovitiji protiv Gram-pozitivnih bakterija (MIC 0.03-5 mg/mL), nego protiv Gram-negativnih (MIC 8-50 mg/mL) (Ojetti i sur., 2009).

U farmakokinetском profilu glavna je posebnost da se rifaksimim ne apsorbira iz crijeva te zbog toga postiže lokalno djelovanje u crijevima i ne nakuplja se u plazmi nakon ponavljane primjene. Ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima utvrđeno je da se apsorbira manje od 0,4 % primijenjene doze. Unatoč tome što se *in vitro* pokazao potencijal rifaksimina za metaboliziranje putem CYP-a 3A4, nisu uočene značajne interakcije s drugim lijekovima. Također, pokazalo se da rifaksimim ne utječe na aktivnost CYP 3A4, što pridonosi mogućnosti kombiniranja s ostalom terapijom. S obzirom da se zadržava i ostvaruje učinak u crijevima, gotovo se cijela doza izlučuje putem fecesa.

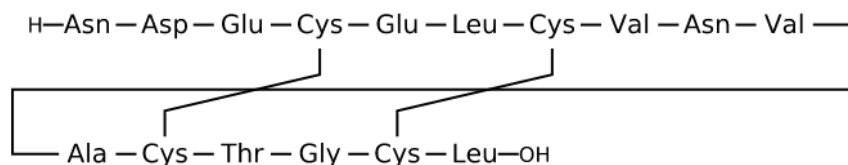
Zabilježene su nuspojave uglavnom rijetke, a kao najvažnije ističu se povraćanje koje je ujedno i najčešće, kožni osip, svrbež, poteškoće s disanjem ili gutanjem, naticanje lica i ekstremiteta. Rifaksimim je dostupan u obliku tableta koje sadrže 200 mg aktivne tvari koja se može uzimati neovisno o hrani (Ojetti i sur., 2009).

Prema američkim smjernicama za liječenje sindroma iritabilnog kolona, rifaksimim ima snažnu preporuku za korištenje u podskupini pacijenata s dominantnom dijarejom (Lacy i sur., 2021). Jedno je randomizirano placebo kontrolirano ispitivanje u kojem je na skupini pacijenata s IBS-om s dominantnom dijarejom ispitivan rifaksimim primjenjivan kao ponavljana terapija kroz određeno vrijeme 550 mg rifaksimina 3 puta dnevno 2 tjedna, nakon čega je slijedila faza promatranja koja je trajala i do 18 tjedana. Kao primarni ishodi zabilježeni su smanjenje abdominalne boli i smanjenje učestalosti pražnjenja crijeva u odnosu na početno stanje. Rezultati su pokazali da rifaksimim smanjuje abdominalnu bol u čak 50,6 % pacijenata te da nema statistički značajne razlike u pojavnosti nuspojava u skupini koja je primala rifaksimim u odnosu na placebo skupinu. Nakon 3 ponovljena ciklusa primjene i praćenja zaključeno je da je rifaksimim siguran za takvu primjenu, no još uvijek nije napravljena procjena za liječenje u dužem vremenskom periodu, npr. godinama (Lembo i sur., 2016).

4.6. Nove terapije za sindrom iritabilnog crijeva

4.6.1. Plekanatid

Plekanatid (Slika 24) je noviji lijek koji je, kao i linaklotid, agonist gvanilat ciklaze.



Slika 24. Strukturna formula plekanatida (preuzeto s PubChem)

U siječnju 2017. godine američka FDA ga je registrirala kao lijek za liječenje kronične idiopatske konstipacije u odraslih, a 2018. je godine indikacija proširena na liječenje IBS-a s dominantnom konstipacijom. Prema svojoj je strukturi peptid građen od 16 aminokiselina, zbog čeg se neće lako apsorbirati te će svoje djelovanje ostvariti lokalno, direktno u crijevima. Djelovanje mu je analogno linaklotidu, odnosno agonističko djelovanje na gvanilat ciklazu na luminalnoj strani crijevnog epitela. Aktivacijom gvanilat ciklaze povećava se unutar- i izvanstanična razina cikličkog GMP-a (cGMP). Cijela kaskada rezultira aktivacijom ionskog CFTR kanala čime se potiče lučenje klorida i bikarbonata u lumen crijeva što na kraju slijedi i tekućina (Kamuda i Mazzola, 2018).

Farmakokinetiski se parametri plekanatida i njegovog aktivnog metabolita nakon oralne primjene ne mogu izmjeriti u plazmi zbog neznatne apsorpcije. Plekanatid se metabolizira u probavnom traktu u aktivni metabolit hidrolizom terminalnog leucina. Dalje se oboje hidroliziraju na manje peptide ili pojedinačne aminokiseline koje se tada mogu apsorbirati iz crijeva.

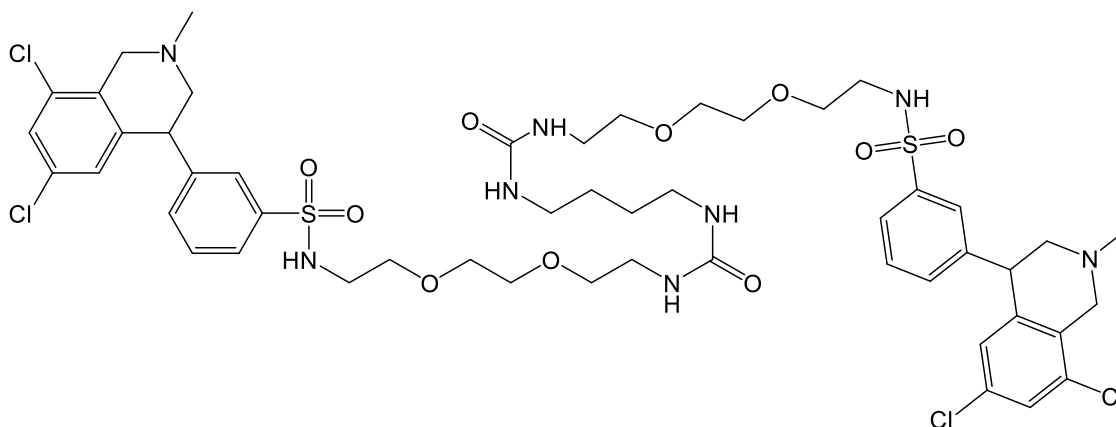
Učinkovitost plekanatida ispitana je dvjema dvostruko slijepim, placebo kontroliranim randomiziranim studijama u trajanju 12 tjedana. Lijek je u svakoj studiji ispitan na oko 700 odraslih pacijenata u dozi 3 mg jednom dnevno. Podaci o učinkovitosti dobiveni su iz analize broja pacijenata koji su postigli primarne ciljeve, tj. kojima se smanjio intenzitet abdominalne boli i kojima se stolica javljala određeni broj puta u tjednu. Nakon 12 tjedana zabilježena su značajna poboljšanja u skupini ispitanika koji su primali plekanatid – poboljšanje u konzistenciji stolice i učestalosti defekacije (Kamuda i Mazzola, 2018).

S obzirom na sigurnosni profil, plekanatid je siguran i dobro podnošljiv lijek za većinu odraslih pacijenata. Najčešće prijavljena nuspojava u kliničkom je ispitivanju je dijareja koja

se javila u oko 2 % pacijenata, međutim u većini se slučajeva povukla u periodu do 4 tjedna od početka primjene lijeka. Manje česte su nuspojave zabilježene u oko 2% pacijenata, a uključuju sinusitis, upalu gornjih dišnih puteva, nadutost, osjetljivost abdomena. Plekanatid je kontraindiciran za djecu mlađu od 6 godina, a izbjegava se u populaciji 6 do 18 godina te u stariji od 65 godina. Podaci za trudnoću dobiveni iz životinjskih modela ne ukazuju na utjecaj plekanatida na razvoj embrija (Kamuda i Mazzola, 2018).

4.6.2. Tenapanor

Tenapanor (Slika 25) prvi je lijek u skupini inhibitora NHE3 transportnog proteina smještenog na apikalnoj membrani enterocita, tj. na intestinalnom epitelu.



Slika 25. Strukturna formula tenapanora

NHE3 protein zadužen je za antiport Na⁺/H⁺ iona, odnosno unos natrijevih kationa u enterocite i izbacivanje vodikovih iona iz stanica. Fiziološka mu je uloga apsorpcija natrijevih iona i vode iz lumena kroz cijelo tanko crijevo. NHE3 stoga je dobra meta u liječenju simptoma IBS-a s dominantnom konstipacijom, jer se njegovom inhibicijom natrij i voda zadržavaju u lumenu crijeva te povećavaju volumen stolice i smanjuju vrijeme prolaza sadržaja. Tenapanor je odobren u rujnu 2019. godine za spomenutu indikaciju i predstavlja početak nove strategije u liječenju IBS-a (Sinagra i sur., 2020).

Farmakokinetički profil tenapanora vrlo je jednostavan, jer se gotovo ne apsorbira iz crijeva, već tamo lokalno djeluje na metu. Tenapanor ne utječe na metabolizam drugih lijekova putem CYP 3A4, niti ima klinički značajne interakcije u preporučenoj dozi 50 mg dva puta dnevno.

Učinkovitost tenapanora dokazana je u trećoj fazi kliničkih ispitivanja u studijama T3MPO-1 i T3MPO-2 kojima su primarni ishodi bili redukcija abdominalne boli za >30 % i

povećanje broja potpunog pražnjenja crijeva u istom tjednu za 1 ili više kroz 6 ili više tjedana unutar 12-tjednog ispitivanja. Statistički je značajno veći udio pacijenata postiglo primarne ishode i ciljeve ispitivanja u skupinama koje su primale tenapanor 2 puta dnevno u dozi 50 mg u odnosu na placebo. Također, velik broj pacijenata je odgovorio na terapiju ili smanjenjem boli ili povećanim tjednim brojem potpunog pražnjenja crijeva što pokazuje izniman potencijal za kontrolu simptoma IBS-a s dominantnom konstipacijom.

Tenapanor se u kliničkim studijama pokazao kao dobro podnošljiv i siguran lijek. Ozbiljne nuspojave nisu zabilježene, a najčešća nuspojava je bila dijareja u 11,2 % pacijenata. Ostale su nuspojave uključivale infekciju urinarnog trakta, abdominalnu bol i nadutost te vrtoglavicu (Sinagra i sur., 2020).

4.7. Uloga farmaceuta u savjetovanju pacijenata s IBS-om

Sindrom iritabilnog crijeva, kao i druga kompleksna medicinska stanja, zahtijeva multidisciplinarni tim stručnjaka koji će provesti cjelovitu obradu pacijenta i isplanirati individualiziranu terapiju. Farmaceut, kako u bolničkoj, tako i u javnoj ljekarni pronalazi mjesto u optimiziranju terapije i edukaciji pacijenta o njegovoj bolesti i mogućnostima liječenja. Važna je uloga ljekarnika ispravno savjetovati pacijente i odabrati prikladan bezreceptni lijek u akutnim stanjima dijareje ili konstipacije, te prepoznati alarmantne simptome i znakove kako bi pravovremeno uputili pacijenta liječniku.

Studija provedena u Vijetnamu 2020. godine među prvima je ispitala ulogu farmaceuta i utjecaj edukacijskih intervencija na kvalitetu života pacijenata koji boluju od IBS-a. U intervencijskoj su se skupini provodile edukacije koje uključuju osnovna znanja i informacije o IBS-u, o važnosti adherencije na terapiju, prepoznavanje simptoma te načine prilagodbe životnog stila i prehrane. Edukacije su provodili klinički farmaceuti s ciljem poboljšanja kvalitete života ispitanika. Nakon 8 tjedana utvrđeno je da je QoL vrijednost (engl. *quality of life*) statistički značajno veća u intervencijskoj skupini (prosječno 20,1) u odnosu na kontrolnu skupinu (prosječno 13,2). U ovom su istraživanju bili uključeni isključivo klinički farmaceuti te je potvrđena njihova nezamjenjiva uloga u savjetovanju o provođenju terapije. Buduće bi studije trebale uključivati i ostale specijaliste i stručnjake koji sudjeluju u liječenju pacijenata s IBS-om kako bi se odredio pristup koji bi postigao najbolje rezultate liječenja (Thong i sur., 2020).

Važnost se farmaceuta u javnom ljekarništvu očituje u njihovoj svakodnevnoj dostupnosti pacijentima i savjetovanju pri odabiru OTC lijekova za liječenje akutnih problema kao što su konstipacija ili dijareja. Ključno je u oba slučaja ispravno povezati trenutni

problem s mogućom postojećom dijagnozom IBS-a i prema tome birati lijek. Također, ljekarnik može pružiti informacije o najvažnijim nefarmakološkim mjerama i mora prepoznati alarmantne simptome i spriječiti samoliječenje kada to nije indicirano. U slučaju intenzivnog proljeva preporuča se odgovarajući probiotik, rehidracijska otopina za nadoknadu elektrolita te antidijarojik koji je dostupan u bezreceptnom režimu. Cilj samoliječenja je sprječavanje gubitka elektrolita i nadoknada izgubljene tekućine i elektrolita te kontrola simptoma. Samoliječenje nije indicirano u situacijama iznimno jakih i učestalih proljeva, pojave krvi u stolici ili crna stolica, povišene tjelesne temperature, umjerene i teške dehidracije, promjena u mentalnom statusu te kada je prisutno povraćanje. Ljekarnik bi trebao procijeniti ozbiljnost situacije i hitno uputiti pacijenta liječniku (Govorčinović, 2017).

U slučaju kada pacijent dolazi s problemom konstipacije potrebno je utvrditi koliko je vremena prošlo od zadnjeg pražnjenja crijeva. Ako je prošlo više dana potrebno je dati lijek koji će djelovati brzo, npr. glicerinski čepići. Naravno, izbor lijeka ovisit će i o postojećoj terapiji koju pacijent primjenjuje, tako da je potrebno što detaljnije ispitati medikacijsku povijest. U tom je slučaju izbor lijekova prilično ograničen te je potrebno birati one lijekove koji ne uzrokuju abdominalnu bol i grčeve. Glicerinski su čepići najsigurnija i najbrža opcija za liječenje konstipacije. Slučajevi u kojima je samoliječenje kontraindicirano uključuju nagli gubitak težine, krv u stolici, upalne bolesti crijeva, anoreksija, opstrukcija crijeva, rektalno krvarenje te ako se problem javlja u pacijenata starijih od 50 godina u kojih nije isključena dijagnoza kolorektalnog karcinoma (Fehir Šola, 2017).

Ljekarnik također ima važnu ulogu u praćenju terapije nakon što se upozna s pacijentom, njegovom dijagnozom i propisanim lijekovima. Praćenje se provodi kroz konzultacije s pacijentom i pronalaženje zajedničkih rješenja za moguće probleme. U kroničnoj je terapiji važno poticati pacijenta na provođenje nefarmakoloških mjera koje podrazumijevaju prilagodbu prehrane, uzimanje adekvatne količine tekućine u danu, izbjegavanje jednostavnih šećera u prehrani, poticati pacijenta na neku vrstu psihoterapije i sl. Za IBS s konstipacijom moguće je preporučiti povećan unos topljivih vlakana (psyllium), općenito voća i povrća, uzimanje obroka otprilike u isto vrijeme. Vrlo je važno uvesti neki oblik tjelovježbe i poticanje defekacije na prvi prirodni podražaj crijeva da se stvori zdrava navika (Fehir Šola, 2017).

Naposljetku, važna je uloga farmaceuta kao najdostupnijeg zdravstvenog djelatnika u pružanju podrške i razumijevanja svakom pacijentu koji traži pomoć. Svojim stručnim savjetima i istinskom brigom za zdravlje svakog pojedinca uvelike doprinosi postizanju željenih terapijskih ishoda te boljoj kvaliteti života pacijenata.

5. ZAKLJUČAK

Sindrom iritabilnog crijeva najčešći je funkcionalni poremećaj crijeva, a prema epidemiološkim podacima zahvaća oko 11% svjetske populacije. Epidemiološke su studije u Hrvatskoj pokazale da incidencija IBS-a iznosi 26-29 %, što je značajno više od svjetskog prosjeka. Sve bolje razumijevanje bolesti, razvijanje dijagnostičkih kriterija i postupaka te porast incidencije IBS-a u populaciji potaknuli su razvijanje lijekova, ali i proširivanje indikacija postojećih lijekova koji će kontrolirati prisutne simptome bolesti.

S obzirom da je sindrom iritabilnog crijeva vrlo složen poremećaj s više mogućih mehanizam nastanka, ne postoji terapija koja bi djelovala na sam uzrok bolesti. Iz tog se razloga terapija usmjerila na kontrolu prisutnih simptoma. Nekoliko je skupina lijekova koje se ovisno o prisutnim simptomima koriste u liječenju, a uključuju laksative, antidijaroike, spazmolitike, agoniste i antagoniste serotoninskih receptora, antibiotike te antidepresive. Lijekovi nove generacije imaju drugačije mehanizme djelovanja, odnosno ciljne molekule na koje djeluju, dok noviji lijekovi unutar iste farmakoterapijske skupine pokazuju bolji farmakokinetički profil.

Za liječenje i kontrolu crijevnih simptoma poželjno je da lijekovi imaju lokalno djelovanje na motilitet crijeva i sekrecijsku funkciju. Takav profil uglavnom odgovara lijekovima iz skupine laksativa i antidijaroika koji se zadržavaju u crijevima i učinak ostvaruju ili djelovanjem na mijenterički živčani sustav ili utječu na promet elektrolita i vode u/iz enterocita.

Lijekovi s djelovanjem na serotonergički sustav svoje su mjesto našli u terapiji IBS-a zbog značajne uloge serotonina u GI traktu. Svoje djelovanje ispoljavaju preko serotonergičkih receptora u mijenteričkom pleksusu, ali djelomično se i apsorbiraju iz crijeva što predstavlja problem u njihovom sigurnosnom profilu.

Spazmolitici su raznolika skupina lijekova, a razlikuju se prema strukturi i mehanizmu djelovanja. Najpovoljnije sigurnosne profile imaju noviji lijekovi iz te skupine zbog zadržavanja i ciljanog djelovanja u crijevima. Generalno se smatraju dobro podnošljivim lijekovima i među prvima se propisuju u slučaju teže kliničke slike IBS-a.

Antidepresivi su skupina koja zahtjeva najviše opreza s obzirom da niti jedan nema službenu indikaciju za liječenje simptoma povezanih sa IBS-om, već se koriste *off label*. Triciklički antidepresivi i selektivni inhibitori serotoninskih receptora propisuju se u zadnjim

linijama liječenja kao dodatna terapija za kontrolu abdominalne boli. Uz abdominalnu bol, mogu djelovati na psihičke komorbiditete kao što su depresija i anksiozni poremećaji.

Uloga farmaceuta iznimno je važna u povećanju kvalitete života pacijenata koji boluju od IBS-a. Kroz edukacije o bolesti, lijekovima, provođenju terapije i prilagodbi životnog stila on može značajno povećati adherenciju na terapiju i utjecati na postizanje željenih ishoda liječenja. Ljekarnik ima važnu ulogu u praćenju pacijenta i prikladnom savjetovanju ovisno o tijeku bolesti te odabiru lijekova u bezreceptnom režimu.

6. LITERATURA

Adriani A, Ribaldone DG, Astegiano M, Durazzo M, Saracco GM, Pellicano R. Irritable bowel syndrome: the clinical approach. *Panminerva Med*, 2018, 60, 213-222

Alverine citrate 60 mg hard capsules, SmPC,

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6929/smpc#gref>, pristupljeno 13.03.2022.

Annahazi A, Roka R, Rosztoczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2014, 20, 6031-6043

Baker DE. Loperamide: a pharmacological review. *Rev gastroenterol Disord*, 2007, 7, 11-18

Barbalho SM, Souza MSS, Goulart RA, Gasparini RG, carvalho ACA. Irritable bowel syndrome: Pathophysiological and pharmacological aspects and use of otilonium bromide or pinaverium bromide. *PhOL*, 2015, 3, 53-61

Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut*, 2002, 51, 41-44

Barman Balfour JA, Goa KL, Perry CM. Alosetron, *Drugs*, 2000, 59, 511-518

Bassotti G, Gambaccini D, Bellini M. Prucalopride succinate for the treatment of constipation: an update. *Exp Rev Gastroenter Hepatol*, 2016, 10, 291-300

Berntgen M, Enzmann H, Schabel E, Yerro CP, Gomez-Outes A, Salmonson T, Musaus J. Linaclotide for treatment of irritable bowel syndrome – The view of European regulators. *Dig Liver Dis*, 2013, 45, 724-726

Bilić A, Jurčić D, Mihanović M. Funkcionalne gastrointestinalne bolesti: sindrom iritabilnog crijeva. *Medicus*, 2006, 15, 63-71

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

Bleser S. Alosetron for severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: improving patient outcomes. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27, 503-512

Bolaji OO, Onyeji CO, Ogundaini AO, Olugbade TA, Ogunbona FA. Pharmacokinetics and bioavailability of drotaverine in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1996, 3, 217-221

Bonetto S, Fagoonee S, Battaglia E, Grassini M, Saracco GM, Pellicano R. Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131, 709-715

Bor S, Lehert 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, 1-12

Bundeff AW, Woodis CB. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome, *Annals of Pharmacotherapy*, 2014, 1-8

Camilleri M, Ford AC. Irritable Bowel Syndrome: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 239, 75-113

Camilleri M. Pharmacology and clinical experience with alosetron. *Exp Opin Invest Drugs*, 2000, 9, 147-159

Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*, 2014, 6, 71-80

Chang FY. Irritable bowel syndrome: The evolution of multi-dimensional multidisciplinary treatments. *World J Gastroenterol*, 2014, 10, 2499-2514

Chaplin S. Eluxadoline: a treatment for IBS with diarrhoea in adults. *Prescriber*, 2017, 10, 44-45

Christen MO, Tassignon JP. Pinaverium Bromide: A Calcium Channel Blocker Acting Selectively on the Gastrointestinal Tract. *Drug Development Research*, 1989, 18, 101-112

Clave P, Acalovschi M, Triantafillidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, Tack J. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34, 432-442

Clouse RE. Antidepressants for irritable bowel syndrome. *Gut*, 2003, 52, 598-599

Corsetti M, Whorwell P. New therapeutic options for IBS: the role of the first in class mixed μ -opioid receptor agonist and δ -opioid receptor antagonist (mudelta) eluxadoline. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11, 285-292

Corsetti M, Whorwell P. Novel pharmacological therapies for irritable bowel syndrome. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10, 807-815

Darvish-Damavandi, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2010, 16, 547-553

Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care*, 2017, 44, 655-671

Dicetel 100 mg filmom obložene tablete, Sažetak opisa svojstava lijeka, <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Dicetel-SPC.pdf>, pristupljeno 23.03.2022.

Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*, 2016, 150, 1262-1279

Drugbank Online – Cholestyramine, <https://go.drugbank.com/drugs/DB01432>, pristupljeno 17.02.2022

Drugbank Online – Loperamide, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00836>, pristupljeno 03.02.2022.

Drugbank Online – Ondansetron, <https://go.drugbank.com/drugs/DB00904>, pristupljeno 25.02.2022.

Evangelista S. Otilonium bromide: a selective spasmolytic for the gastrointestinal tract. *J Int Med Res*, 1999, 27, 207-222

Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114, 21-39

Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, 2017, str: 105-106

Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, Henry A, Hall I, Whorwell P, Spiller R. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut*, 2014, 63, 1617-1625

Gillman PK, Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*, 2007, 151, 737-748

Ginzburg R, Ambizas EM. Clinical pharmacology of lubiprostone, a chloride channel activator in defecation disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4, 1091-1097

Grubić P, Jurčić D, Ebling B, Gmajnić R, Nikolić B, Pribić S, Bilić A, Tolušić Levak M. Irritable Bowel Syndrome in Croatia. *Coll Antropol* 38, 2014, 2, 565-570

Grupa autora. Priručnik za samoliječenje. Zagreb, 2017, str: 228-250

Gunn D, Fried R, Lalani R, Farrin A, Holloway I, Morris T, Oliver C, Kearns R, Corsetti M, Scott M, Farmer A, Emmanuel A, Whorwell P, Yiannakou Y, Sanders D, McLaughlin J, Kapur K, Eugenicos M, Akbar A, Trudgill N, Houghton L, Dinning PG, Ford AC, Aziz Q, Spiller R. Treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea using titrated ondansetron (TRITON): study protocol for randomised controlled trial. *Trials*, 2019, 20, 517

Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1, 133-146

Iribow Tablets 2,5 µg Report, <https://www.pmda.go.jp/files/000216837.pdf>, pristupljeno 01.03.2022.

Johannesson E, Simren M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical Activity Improves Symptoms in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106, 915-922

Kamuda JA, Mazzola N. Plecanatide (Trulance) for Chronic Idiopathic Constipation and Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *P T*, 2018, 43, 207-232

Karantanos T, Markoutsaki T, Gazouli M, Anagnou NP, Karamanolis DG. Current insights in to the pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Gut Pathog*, 2010, 2, 3

Keating GM. Eluxadolone: A Review in Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Drugs*, 2017, 77, 1009-1016

Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 10, 565-581

Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7, 565-581

Kulak-Bejda A, Bejda G, Waszkiewicz N. Antidepressants for irritable bowel syndrome – A systematic review. *Pharmacol Rep*, 2017, 69, 1366-1379

Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J. Clin. Med.* 2017, 6(11), 99

Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116, 17-44

Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, Moshiree B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116, 17-44

Lee KJ. Pharmacologic Agents for Chronic Diarrhea. *Intest Res*, 2015, 13, 306-312

Lee SH, Cho SY, Yoo KY, Jeong S. Population pharmacokinetics of ramosetron. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2016, 43, 73-83

Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol*, 2014, 10, 2456-2469

Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Wienstock LB, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Repeat Treatment With Rifaximin is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 2016, 151, 1113-1121

List of nationally authorised medicinal products -

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/caffeine/drotaverine-hydrochloride/metamizol-sodium-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001996/202101_en.pdf, pristupljeno 30.4.2022.

Lotronex Tablets -

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021107s013lbl.pdf, pristupljeno 20.02.2022.

Love BL, Johnson A, Smith LS. Linaclotide: A novel agent for chronic constipation and irritable bowel syndrome. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71, 1081-1091

Lovell RM, Ford AC. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 7, 712-721

Mebeverine 135 mg film-coated tablets,

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/2315/smpc#gref>, pristupljeno 03.03.2022.

Min YW, Rhee PL. The clinical potential of ramosetron in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D). *Ther Adv Gastroenterol*, 2015, 8, 136-142

Mitchell SA, Mee AS, Smith GD, Palmer KR, Chapman RW. AVerine citrate fails to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16, 1187-1195

Mofylan 500 mg filmom obložene tablete, Sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-13-02-184.pdf, pristupljeno 15.02.2022.

No-Spa 40 mg tablete, Sažetak karakteristika leka, https://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/smpc/515-01-04789-17-001.pdf, pristupljeno 12.03.2022.

Ojetti V, Lauritano EC, Barbaro F, Migneco A, Ainora ME, Fontana L, Gabrielli M, Gasbarrini A. Rifaximin pharmacology and clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009, 5, 675-682

Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2014, 39, 14126-14131

Racagni G, Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants. *Clinical Psychopharmacology*, 2010, 25, 117-131

Radziwon CD, Lackner JM. Cognitive Behavioral Therapy for IBS: How useful, How Often, and How Does It Work? *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19, 49

Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2009, 15, 1548-1553

Rai RR, Nijhawan S. Comparative evaluation of efficacy and safety of drotaverine versus mebeverine in irritable bowel syndrome: A randomised double-blind controlled study. *Saudi J Gastroenterol*, 2021, 27, 136-143

Resolor 1 mg film-coated tablets, Summary of product characteristics, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/resolor-epar-product-information_en.pdf, pristupljeno 01.02.2022.

Senderovich H, Khani EG. The Role of Bile Acid Sequestrant in Diarrhea Management: Too Good to Be True? *Jour Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3, 19

Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta*, 2009, 403, 47-55

Sinagra E, Rossi F, Raimondo D, Conoscenti G, Anderloni A, Guarnotta V, Maida M. Tenapanor for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2020, 13, 473-479

Surdea-Blaga T, Baban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2012, 7, 616-626

Golubovic S, Miljkovic S, Nagorni A, Lazarevic D, Nikolic G. Irritable bowel syndrome, anxiety, depression and personality characteristics. *Psychiatr Danub*, 2010, 3, 418-424

Thong VD, Phuc NN, Hough Quynh BT. Effectiveness of educational intervention carried out by clinical pharmacists for the quality of life of patients with irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *JGH Open*, 2020, 5, 242-248

Tytgat GN. Hyoscine Butylbromide A Review of its Use in the Treatment of Abdominal Cramping and Pain. *Drugs*, 2007, 67, 1343-1357

Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, Agrawal A, Aziz I, Farmer AD, Eugenicos MP, Moss-Morris R, Yiannakou Y, Ford AC. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*, 2021, 70, 1214-1240

Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Maki ED, Miesner AR. Irritable bowel syndrome: A concise review of current treatment concepts. *World J Gastroenterol*, 2014, 27, 8796-8806

Wilde MI, Markhan A. Ondansetron. *Drugs*, 1996, 52, 773-794

Wittmann T, Paradowski L, Ducrotte P, Bueno L, Andro Delestrain AC. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 31, 615-624

7. SAŽETAK

Sindrom iritabilnog crijeva (engl. *irritable bowel syndrome*, IBS) najčešći je funkcionalni poremećaj crijeva koji zahvaća 11 % svjetske populacije. Kompleksni poremećaj rezultat je složenog međudjelovanja različitih patofizioloških mehanizama koji uključuju poremećaj u komunikaciji središnjeg i mijenteričkog živčanog sustava, poremećaj u sastavu i funkciji crijevne mikrobiote, visceralnu preosjetljivost i poremećaj motiliteta. IBS se prema kliničkoj slici dijeli u podskupine: IBS s dominantnom dijarejom, IBS s dominantnom konstipacijom i miješani oblik IBS-a.

Liječenje IBS-a zahtjevan je proces zbog složene patofiziologije u kojem ne postoji jedan uzrok koji bi bio glavna meta liječenja. Promjenjiva priroda bolesti otežava praćenje liječenja i učinkovitosti primijenjenih metoda i lijekova. Terapija IBS-a trebala bi uključivati i nefarmakološke i farmakološke mjere, od kojih je farmakološka terapija u fokusu ovog rada.

U farmakološkoj terapiji najvažnije mjesto zauzimaju laksativi i antidijaroici kao prva linija liječenja, zatim spazmolitici, lijekovi s djelovanjem na serotonininski sustav, antibiotici i antidepresivi u težim oblicima bolesti. Pristup liječenju bolesnika s IBS-om mora biti individualan koliko je to moguće. Izbor lijekova, doza i trajanje liječenja moraju se prilagoditi svakom pacijentu.

Pregled najvažnijih karakteristika lijekova ukazuje da većina imaju povoljan farmakološki i sigurnosni profil, pogotovo lijekovi novije generacije. Najnoviji lijekovi su dalje usmjereni na nove mete uz poboljšanje farmakokinetikog i sigurnosnog profila u odnosu na starije lijekove. Korištenje antidepresiva u liječenju IBS-a zahtjeva poseban oprez i praćenje, jer su to lijekovi s najviše nuspojava, uz odgođeni terapijski učinak. Većina lijekova iz ostalih skupina svoje djelovanje ispoljava izravno u crijevima i ima minimalne sistemske nuspojave.

Važno je naglasiti da su lijekovi koji se koriste u terapiji IBS-a vrlo raznoliki, djeluju različitim mehanizmima, ali dijele većinu nuspojava. Nuspojave su uglavnom vezane za GI trakt, a uključuju nadutost, mučninu, povraćanje, abdominalnu bol.

Uloga farmaceuta iznimno je važna u povećanju kvalitete života pacijenata koji boluju od IBS-a. Klinički farmaceut kroz edukacije o bolesti, lijekovima, provođenju terapije i prilagodbi životnog stila može značajno povećati adherenciju na terapiju i utjecati na postizanje boljih ishoda liječenja. Ljekarnik ima važnu ulogu u praćenju pacijenta i prikladnom savjetovanju ovisno o tijeku bolesti te odabiru lijekova u bezreceptnom režimu.

7. SUMMARY

Irritable bowel syndrome is the most common functional bowel disorder, affecting 11 % of the world's population. This complicated disorder is the result of complex interaction of various pathophysiological mechanisms that include central and mienteric nervous system communication disorder, intestinal microbiota composition and function disorder, visceral hypersensitivity, and motility disorder. According to the clinical manifestations, IBS is divided into subgroups: diarrhoea predominant IBS, constipation predominant IBS and mixed form of IBS.

The treatment of IBS is a demanding process due to the complex pathophysiology in which there is no one paticular cause that would be the main target of treatment. The unpredictable nature of the disease makes it difficult to monitor the treatment and effectiveness of the therapy. IBS therapy should include both nonphamacological and pharmacological measures, of which pharmacological therapy is the focus of this paper.

In pharmacological therapy the most important place is taken by laxatives and antidiarrhoeals as the first line of treatment, followed by antispasmodics, drugs that affect the serotonin system, antibiotics and antidepressants in severe forms of IBS. Therapeutic approach must be as individual as possible. The choice of medication, dose and duration of treatment must be adjusted to each patient.

An overview of the most important drug characteristics indicates that most of them have a favorable pharmacological and safety profile, especially newer generations of drugs. The newest drugs are targeted at new targets while improving the pharmacokinetic and safety profile compared to older drugs. The use of antidepressants ih the treatment of IBS requires special caution and monitoring because these drugs have the most side effects, with delayed therapeutic effect. Most drugs from other therapeutic groups affect their targets in the gut directly and have minimal systemic side effects.

It is important to emphasize that the drugs used in treatment of IBS have heterogeneous mechanisms of action, but share most of side effects. Most side effects are related to the GI tract, and are manifested as bloating, nausea, vomiting, and abdominal pain.

The role of pharmacists is extremely important in increasing the quality of life of IBS patients. A clinical pharmacist can significantly increase therapy adherence and achieve better treatment outcomes trough education about the illness, medications, therapy, and lifestyle

adjustments. A pharmacist in a public pharmacy has an important role in monitoring the patient and presenting appropriate counseling depending on the current condition and the choice of OTC medications.

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

FARMAKOLOŠKI PROFIL LIJEKOVA U TERAPIJI SINDROMA IRITABILNOG CRIJEVA

Sara Herek

SAŽETAK

Sindrom iritabilnog crijeva (engl. *irritable bowel syndrome*, IBS) najčešći je funkcionalni poremećaj crijeva koji zahvaća 11 % svjetske populacije. Kompleksni poremećaj rezultat je složenog međudjelovanja različitih patofizioloških mehanizama koji uključuju poremećaj u komunikaciji središnjeg i mijenteričkog živčanog sustava, poremećaj u sastavu i funkciji crijevne mikrobiote, visceralnu preosjetljivost i poremećaj motiliteta. IBS se prema kliničkoj slici dijeli u podskupine: IBS s dominantnom dijarejom, IBS s dominantnom konstipacijom i miješani oblik IBS-a. Liječenje IBS-a zahtjevan je proces zbog složene patofiziologije u kojem ne postoji jedan uzrok koji bi bio glavna meta liječenja. Promjenjiva priroda bolesti otežava praćenje liječenja i učinkovitosti primijenjenih metoda i lijekova. Terapija IBS-a trebala bi uključivati i nefarmakološke i farmakološke mjere, od kojih je farmakološka terapija u fokusu ovog rada. U farmakološkoj terapiji najvažnije mjesto zauzimaju laksativi i antidijaroici kao prva linija liječenja, zatim spazmolitici, lijekovi s djelovanjem na serotoninški sustav, antibiotici i antidepresivi u težim oblicima bolesti. Pristup liječenju bolesnika s IBS-om mora biti individualan koliko je to moguće. Izbor lijekova, doza i trajanje liječenja moraju se prilagoditi svakom pacijentu. Pregled najvažnijih karakteristika lijekova ukazuje da većina imaju povoljan farmakološki i sigurnosni profil, pogotovo lijekovi novije generacije. Najnoviji lijekovi su dalje usmjereni na nove mete uz poboljšanje farmakokinetičkog i sigurnosnog profila u odnosu na starije lijekove. Korištenje antidepresiva u liječenju IBS-a zahtjeva poseban oprez i praćenje, jer su to lijekovi s najviše nuspojava, uz odgođeni terapijski učinak. Većina lijekova iz ostalih skupina svoje djelovanje ispoljava izravno u crijevima i ima minimalne sistemske nuspojave. Važno je naglasiti da su lijekovi koji se koriste u terapiji IBS-a vrlo raznoliki, djeluju različitim mehanizmima, ali dijele većinu nuspojava. Nuspojave su uglavnom vezane za GI trakt, a uključuju nadutost, mučninu, povraćanje, abdominalnu bol. Uloga farmaceuta iznimno je važna u povećanju kvalitete života pacijenata koji boluju od IBS-a. Klinički farmaceut kroz edukacije o bolesti, lijekovima, provođenju terapije i prilagodbi životnog stila može značajno povećati adherenciju na terapiju i utjecati na postizanje željenih ishoda liječenja. Ljekarnik ima važnu ulogu u praćenju pacijenta i prikladnom savjetovanju ovisno o tijeku bolesti te odabiru lijekova u bezreceptnom režimu.

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

Rad sadrži: 65 stranica, 25 grafičkih prikaza, 0 tablica i 84 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *sindrom iritabilnog crijeva, rome kriteriji, farmakološko liječenje, nefarmakološka terapija*

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Ime i Prezime, viši asistent/ docent/ izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Ime i Prezime, viši asistent/ docent/ izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen:

Basic documentation card

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

Diploma thesis

PHARMACOLOGIC PROPERTIES OF DRUGS USED IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME THERAPY

Sara Herek

SUMMARY

Irritable bowel syndrome is the most common functional bowel disorder, affecting 11 % of the world's population. This complicated disorder is the result of complex interaction of various pathophysiological mechanisms that include central and mienteric nervous system communication disorder, intestinal microbiota composition and function disorder, visceral hypersensitivity, and motility disorder. According to the clinical manifestations, IBS is divided into subgroups: diarrhoea predominant IBS, constipation predominant IBS and mixed form of IBS. The treatment of IBS is a demanding process due to the complex pathophysiology in which there is no one paticular cause that would be the main target of treatment. The unpredictable nature of the disease makes it difficult to monitor the treatment and effectiveness of the therapy. IBS therapy should include both nonphamacological and pharmacological measures, of which pharmacological therapy is the focus of this paper. In pharmacological therapy the most important place is taken by laxatives and antidiarrhoeals as the first line of treatment, followed by antispasmodics, drugs that affect the serotonin system, antibiotics and antidepressants in severe forms of IBS. Therapeutic approach must be as individual as possible. The choice of medication, dose and duration of treatment must be adjusted to each patient. An overview of the most important drug characteristics indicates that most of them have a favorable pharmacological and safety profile, especially newer generations of drugs. The use of antidepressants ih the treatment of IBS requires special caution and monitoring because these drugs have the most side effects, with delayed therapeutic effect. Most drugs from other therapeutic groups affect their targets in the gut directly and have minimal systemic side effects. It is important to emphasize that the drugs used in treatment of IBS have heterogeneous mechanisms of action, but share most of side effects. Most side effects are related to the GI tract, and are manifested as bloating, nausea, vomiting, and abdominal pain. The role of pharmacists is extremely important in increasing the quality of life of IBS patients. A clinical pharmacist can significantly increase therapy adherence and achieve better treatment outcomes trough education about the illness, medications, therapy, and lifestyle adjustments. A pharmacist has an important role in monitoring the patient and presenting appropriate counseling depending on the current condition and the choice of OTC medications.

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

Thesis includes: 65 pages, 25 figures, 0 tables and 84 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *irritable bowel syndrome, rome criteria, pharmacologic treatment, non-pharmacologic therapy*

Mentor: **Lidija Bach Rojcky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach Rojcky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Ime i Prezime, Ph.D. */Assistant Professor/ Associate Professor/ Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Ime i Prezime, Ph.D. */Assistant Professor/ Associate Professor/ Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: