

# Terapija visceralne preosjetljivosti u sindromu iritabilnog crijeva

---

**Vukoja, Stela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:163:722888>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Stela Vukoja**

**Terapija visceralne preosjetljivosti u sindromu  
iritabilnog crijeva**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

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

*Prvenstveno se zahvaljujem dragoj mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na udijeljenom znanju tijekom studiranja te na trudu, vremenu i razumijevanju koje je uložila prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se od srca teti Gogi i prijateljima koji su mi bili stup oslonac i ispunili ovo razdoblje s radošću i ljubavlju.*

*Naposljetku, najveća zahvala ide mojim dragim roditeljima Danici i Vladi na požrtvornosti i braći Domagoju i Hrvoju na podršci tijekom ovog izazovnog, ali lijepog razdoblja studiranja.*

## POPIS KRATICA

ACTH – adrenokortikotropni hormon, engl. *adrenocorticotropic hormone*

AMPA – engl. *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*

ATP – adenzin trifosfat

BDNF – faktor rasta moždanog porijekla, engl. *brain-derived neurotrophic factor*

CFTR – engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

cGMP – gvanozin 3',5'- ciklički monofosfat, engl. *guanosine 3',5'-cyclic monophosphate*

CGRP – peptid povezan s kalcitoninskim genom, engl. *calcitonin gene-related peptide*

CRF – kortikotropin otpuštajući faktor, engl. *corticotropin-releasing factor*

CYP – citokrom P450, engl. *cytochrome P450*

DRG – ganglij dorzalnog korijena, engl. *dorsal root ganglion*

EC – enterokromafine stanice, engl. *enterochromaffin cells*

FODMAP – engl. *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*

GABA – gama-amino maslačna kiseline, engl. *gamma aminobutyric acid*

GC-C – gvanilat ciklaza C, engl. *guanylate cyclase-C*

*grpr* – receptor z gastrin-otpuštajući peptid, engl. *gastrin-releasing peptide receptor*

GTP – gvanozin-5'-trifosfat, engl. *guanosine-5'-triphosphate*

HPA – hipotalamus-hipofiza-adrenalna os, engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*

5-HT – 5- hidroksitriptamin (serotonin), engl. *5-hydroxytryptamine*

5-HTP – 5-hidroksitriptofan, engl. *5-hydroxytryptophan*

IBS – sindrom iritabilnog crijeva, engl. *irritable bowel syndrome*

IBS-C – sindrom iritabilnog crijeva s konstipacijom, engl. *irritable bowel syndrome with constipation*

IBS-D – sindrom iritabilnog crijeva s dijarejom, engl. *irritable bowel syndrome with diarrhea*

IBS-M – miješani tip sindroma iritabilnog crijeva engl. *mixed-type irritable bowel syndrome*

IBS-U – neklasificirani tip sindroma iritabilnog crijeva, engl. *irritable bowel syndrome-unclassified*

IL-1 $\beta$  – interleukin-1 beta

MAOI – inhibitori monoaminoooksidaze, engl. *monoamine oxidase inhibitors*

Nav1.8 – natrijev ionski kanal podtip 1.8, engl. *sodium ion channel subtype 1.8*

NET – transporter za noradrenalin, engl. *norepinephrine transporter*

NGF – živčani faktor rasta, engl. *nerve growth factor*

NK – neurokinin ili tahikinin

NMDA – N-metil-D-aspartat

*npff* – neuropeptid ff

OTC – engl. *over the counter*

PAR – receptor aktiviran proteazom, engl. *protease- activated receptor*

pCREB – engl. *phosphorylated cAMP-response element binding protein*

PI-IBS – post-infektivni sindrom iritabilnog kolona, engl. *post-infectious irritable bowel syndrome*

PKA – protein kinaza A

PKG II– engl. *cGMP dependent protein kinase II*

QOL – kvaliteta života, engl. *quality of life*

SCFA – masne kiseline kratkog lanca, engl. *short-chain fatty acids*

SERT – serotoniniski transporter

SNRI – inhibitori serotoniniskog i noradrenaliniskog transportera, engl. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*

SSRI – selektivni inhibitori ponovnog povrata serotoninina, engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*

TCA – triciklički antidepresivi, engl. *tricyclic antidepressants*

TLR – toll-slični receptori

TNF- $\alpha$  – engl. *tumor necrosis factor alpha*

*trpa1* – engl. *transient receptor potential cation channel subfamily a member 1*

TRPA – engl. *transient receptor potential cation channel subfamily A*

TRPM – engl. *transient receptor potential melastatin*

TRPV – engl. *transient receptor potential vanilloid*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Sindrom iritabilnog crijeva.....	1
1.2. Visceralna preosjetljivost.....	3
1.3. Genetska i epigenetska podloga.....	5
1.4. Uloga serotonina.....	5
1.5. Periferna senzitivizacija.....	6
1.5.1. Mikrobiota i uloga prehrane.....	6
1.5.2. Uloga mastocita i crijevnih epitelnih barijera.....	7
1.6. Središnja senzitivizacija.....	8
1.6.1. Stres i psihološki utjecaj.....	8
1.6.2. Aktivacija gljive i strukturalne promjene mozga.....	9
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	10
3. MATERIJALI I METODE.....	11
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	12
4.1. Enterički živčani sustav.....	12
4.2. Putevi visceralne boli.....	13
4.3. Lijekovi s neuromodulatornim djelovanjem.....	14
4.4. Periferni neuromodulatori.....	15
4.4.1. Linaklotid.....	15
4.4.2. Otilonijev bromid.....	17
4.4.3. Hioscinijev butilbromid.....	19
4.5. Središnji neuromodulatori.....	19
4.5.1. Triciklički antidepresivi.....	20
4.5.1.1. Amitriptilin.....	22
4.5.1.2. Imipramin.....	23
4.5.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SNRI).....	24
4.5.2.1. Duloksetin.....	25
4.5.3. Atipični antipsihotici.....	26
4.6. Ostali neuromodulatori (antiepileptici).....	27
4.7. Preporuke za primjenu neuromodulatora.....	30
4.8. Potencijalne terapijske mete.....	32

4.8.1. Antagonisti H1 receptora .....	33
4.8.2. TRPV1 .....	35
4.8.3. PAR-2 .....	36
4.9. Nefarmakološka terapija.....	36
4.9.1. Berberin.....	37
4.9.2. Ulje paprene metvice .....	38
4.9.3. Kurkumin .....	39
4.9.4. STW 5 .....	39
4.9.5. Probiotici .....	40
5. ZAKLJUČAK .....	42
6. LITERATURA .....	44
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	54

# 1. UVOD

## 1.1. Sindrom iritabilnog crijeva

Sindrom iritabilnog crijeva (engl. *Irritable bowel syndrome*, krat. IBS) funkcionalni je gastrointestinalni poremećaj koji značajno utječe na kvalitetu života pacijenta, radnu produktivnost, svakodnevnu funkcionalnost i prema globalnim epidemiološkim studijama pogađa 5-10 % populacije. IBS više pogađa žene i osobe ispod 50 godina, a česta je pojava kod prethodnih crijevnih infekcija (koje mogu uzrokovati promjene u enteričkom živčanom sustavu), anksiozno-depresivnih poremećaja i stresnog načina života. Kod čak 10 % pacijenata stanje IBS-a razvilo se nakon infekcije, pa se taj oblik često naziva i postinfektivni IBS (PI-IBS). Patofiziologija IBS-a nije do kraja razjašnjena, no smatra se da je poremećena komunikacija između mozga i crijeva, koja vodi do poremećaja u motilitetu crijeva, visceralne preosjetljivosti i izmijenjenog rada središnjeg živčanog sustava. Prije dijagnoze IBS-a potrebno je isključiti alarmantne simptome kao što su gubitak na težini, rektalno krvarenje i obiteljska anamneza upalnih bolesti crijeva (Ford i sur., 2020). U Tablici 1 prikazano je simptomatsko dijagnosticiranje tipova IBS-a prema aktualnim Rimskim IV kriterijima.

**Tablica 1.** Rimski IV kriteriji za IBS i podtipovi IBS-a (Ford i sur., 2020).

<b>IBS</b>	<b>Ponavljajuća abdominalna bol koja se pojavljuje minimalno jednom tjedno tijekom uzastopna 3 mjeseca, povezana s dvama ili više kriterija: povezana s defekacijom, promjenom u konzistenciji stolice, promjenom u frekvenciji stolice. Kriteriji moraju biti zadovoljeni u posljednja 3 mjeseca, s početkom simptoma barem 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze</b>
<b>IBS S DOMINANTNOM KONSTIPACIJOM (IBS-C)</b>	<25 % pokreta crijeva sačinjavaju tip 6 i tip 7 prema Bristolskoj skali stolice, a $\geq$ 25 % pokreti tipa 1 i 2
<b>IBS S DOMINANTNOM DIJAREJOM (IBS-D)</b>	<25 % pokreta crijeva sačinjavaju tip 1 i tip 2 prema Bristolskoj skali stolice, a $\geq$ 25 % pokreti tipa 6 i 7
<b>IBS S MIJEŠANIM SIMPTOMIMA KONSTIPACIJE I PROLJEVA (IBS-M)</b>	$\geq$ 25 % pokreta crijeva sačinjavaju tip 6 i tip 7 prema Bristolskoj skali stolice, a $\geq$ 25 % pokreti tipa 1 i 2
<b>NEKLASIFICIRANI IBS (IBS-U)</b>	IBS pacijenti koji ne spadaju u druge podtipove IBS-a tj. koji imaju <25 % pokreta crijeva tipa 1 i tipa 2 prema Bristolskoj skali stolice, a <25 % pokreta tipa 6 i 7



Liječenje IBS-a zahtijeva multidisciplinirani tim koji čine liječnici, nutricionisti, psihijatri i psiholozi kako bi došlo do sveukupnog poboljšanja stanja. To je relapsno-remitirajući poremećaj čiji simptomi se mijenjaju kroz vrijeme, a terapija se temelji na nefarmakološkim i farmakološkim mjerama suzbijanja simptoma.

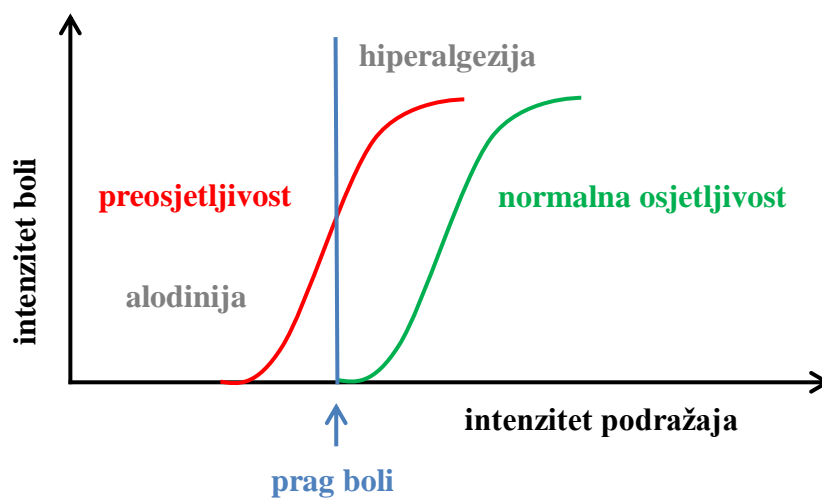
U mnogim kliničkim studijama ukazivalo se na važnost kontrole prehrane, poput smanjivanja unosa leguminoza, voća i umjetnih sladila koja povećavaju nadutost kod IBS pacijenata (tzv. low-FODMAP dijeta). Uloga probiotika se također ne umanjuje, te se smatra da regulacijom intestinalne mikrobiote, regulira i sama barijere crijevne mukoze, te smanjuju simptomi poput nadutosti i stvaranja plinova. Ulje paprene metvice ima učinak glatko-mišićnog relaksansa i ima ulogu u smanjenju abdominalne boli u IBS pacijenata (Farmer i sur., 2020).

Farmakološka terapija temelji se na reduciranju simptoma podtipova IBS-a kao što su konstipacija, dijareja, nadutost i abdominalna bol. Prva linija liječenja kod IBS-C pacijenata su laksativi psyllium vlakna ili polietilenglikol, dok su druga linija liječenja agonisti gvanilat-ciklaze C poput linaklotida/plekanatida ili lubiproston, analog prostaglandina E1. Kod IBS-D podtipa koristi se agonist opioidnih receptora loperamid koji nema analgetski učinak, agonist  $\mu$ - i  $\kappa$ -/antagonist  $\delta$ - opioidnih receptora eluksadolin i slabo apsorbirajući antibiotik rifaksimim koji modificira sastav mikrobiote. Svi podtipovi IBS-a mogu imati simptome poput boli i nadutosti, koji se ovisno o tome je li prisutna dijareja ili konstipacija, mogu liječiti antidepresivima poput tricikličkih antidepresiva (TCA) ili selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), ovisno i o njihovim nuspojavama. Za bolne grčeve koriste se spazmolitici poput antikolinergika hioscina i perifernih blokatora kalcijevih kanala (Farmer i sur., 2020).

U liječenju IBS-a postoje poteškoće u određivanju uspješne terapije jer pacijenti sa sličnim simptomima često drugačije reagiraju na istu terapiju. Zbog toga se dalje istražuju nove terapijske mete kako bi terapija IBS-a bila što uspješnija (Ford i sur., 2020). Na umu kod pravilnog odabira terapije treba imati i prisustvo širokog spektra komorbiditeta kod IBS-a poput fibromijalgije, somatizacije, sindroma kroničnog umora, kronične boli u zdjelici, intersticijskog cistitisa, seksualne disfunkcije i poremećaja u snu, među kojima je fibromijalgija najzastupljeniji komorbiditet (Shiha i Aziz, 2021).

## 1.2. Visceralna preosjetljivost

Prevalencija visceralne preosjetljivosti je 30-60 % kod IBS pacijanata. To su pretežito mlađe, ženske osobe s jako izraženim gastrointestinalnim simptomima (Mujagic i sur, 2016). Visceralna preosjetljivost povišena je percepcija podražaja koji dolaze iz viscere tj. unutrašnjih organa i smatra se glavnim obilježjem IBS. Visceralna preosjetljivost uključuje hiperalgeziju i alodiniju. Hiperalgezija je pojačan odgovor na normalan bolni podražaj, a alodinija je bolni odgovor na inače neškodljiv (nebolan) podražaj (Slika 1). U kliničkim ispitivanjima pacijentima je primjenom balona rađena kolorektalna distenzija te je povećanjem volumena i tlaka unutar balona praćena stimulacija osjetnih aferentnih živčanih završetaka u stijenci kolona. IBS pacijenti su imali niže pragove boli i veći osjet boli od zdrave skupine. 35-90 % pacijenata je preosjetljivost povezivalo sa simptomima poput abdominalne boli i nadutosti (Deiteren i sur., 2016).



**Slika 1.** Na slici je prikazan koncept preosjetljivosti. Zelena krivulja predstavlja normalnu osjetljivost (normalnu percepciju boli) do koje dolazi kada je prekoračen prag boli, a crvena krivulja prikazuje preosjetljivost (sniženu percepciju boli) kada je prag boli snižen. Visceralna preosjetljivost karakterizirana je hiperalgezijom i alodinijom (Deiteren i sur., 2016).

Tijekom kolorektalne distenzije u IBS pacijenata primijećena je povišena neuralna aktivnost, posebice u dijelovima mozga (talamusu, insuli i prednjoj cingularnoj kori) koji su povezani sa emocionalnim stanjima, kognitivnom funkcijom i modulacijom boli, dok je kod zdrave skupine pokazana pretežito aktivnost u regijama mozga povezanim s inhibicijom boli (Mayer i sur., 2015). U studiji Buhner i sur. iz 2014. godine, zabilježena je kod IBS pacijenata tijekom rektalne distenzije različita razina nelagode/praga boli te se smatra da postoje normosenzitivni i hipersenzitivni pacijenti.

Neki patofiziološki faktori povezani su s IBS-om i mogu utjecati na nocicepciju i samim time na visceralnu preosjetljivost. Povećana intestinalna percepcija boli može dolaziti od slabe crijevno-mukozne upale, aktivacije mastocita, promjena u mikrobioti (prisutnost njihovih metaboličkih produkata), kao i načina prehrane, promjene u neuroendokrinim putevima itd. Povezanost ovih faktora i razvoja visceralne preosjetljivosti, pretežito je dosad proučavana na animalnim modelima (Mujagic i sur, 2016).

Kompleksnost mehanizama visceralne preosjetljivosti i boli koja ju slijedi još uvijek se istražuje. Osim gore navedenih patofizioloških faktora koji mogu utjecati na nastanak visceralne preosjetljivosti, genetičke i epigenetičke varijacije također imaju značajnu ulogu, kao i psihološki faktori, poput emocionalne rastresenosti i prisutnosti kroničnih stresora, a sve je to posredovano dvosmjernom komunikacijom crijeva i mozga (Shin i Kashyap, 2023).

S farmakološkog stajališta, može se reći da lijekovi sa spazmolitičkim djelovanjem mogu smanjiti visceralnu preosjetljivost, što ukazuje na usku povezanost između poremećaja motiliteta crijeva s visceralnom osjetljivošću. Primjena antidepresiva i antiepileptičkih lijekova također može koristiti u smanjenju visceralne preosjetljivosti, što ukazuje na promijenjenu neuralnu aktivnost kod abdominalne boli sličnu onoj kod neuropatske. Iako upalna stanja nisu izravno vezana za nastanak visceralne boli, mogu inducirati neuroplastičnost koja dovodi do izmijenjene nociceptivne senzitivacije, no u studijama nije dokazana učinkovitost protuupalnih lijekova u liječenju visceralne preosjetljivosti. Stoga, smatra se da visceralna bol (koja proizlazi iz visceralne preosjetljivosti) ima upalnu, neuropatsku i emocionalnu prirodu (Lucarini i sur., 2020).

### 1.3. Genetska i epigenetska podloga

Prekliničke i kliničke studije fokusirale su se na određivanje gena koji bi mogli biti biomarkeri za bol i visceralnu osjetljivost. Istraživane su genetske promjene povezane sa funkcijom crijevne barijere, sintezom i metabolizmom neurotransmitera, disfunkcijom ionskih kanala itd. Geni povezani sa neuronskim putevima mogu igrati veliku ulogu u oblikovanju abnormalne mozak-crijeva interakcije u IBS-u (Shin i Kashyap, 2023). *Micro-array* analizom rektalnih mukoznih uzoraka IBS pacijenata posebno su se pokazala važnima tri gena (*grpr*, *npff* i *trpa1*) koja sudjeluju u prijenosu boli i mogu poslužiti kao potencijalni biomarkeri u dijagnostici i liječenju visceralne preosjetljivosti u IBS pacijenata (Lin i sur., 2021).

No, sve veći naglasak stavlja se na ulogu epigenetskih promjena u genskoj ekspresiji, odnosno utjecaj okolišnih faktora na nastanak IBS-a i visceralne preosjetljivosti. Epigenetske promjene koje posreduju visceralnoj preosjetljivosti uključuju deacetilaciju histona, diferencijalnu microRNA ekspresiju i DNA metilaciju. Smatra se da modifikacija kortikotropin-otpustajućeg faktora (CRF) i glukokortikoidnog-receptora, kao i uloga microRNA u regulaciji genske ekspresije SERT transportera i TRPV1 receptora, igra ulogu u visceralnoj preosjetljivosti kod IBS pacijenata (Shin i Kashyap, 2023).

### 1.4. Uloga serotonina

Enterokromafine stanice (EC) su enteroendokrine stanice koje reagiraju na egzogene i endogene podražaje poput hrane, mikrobnih metabolita, upalnih agensa, mehaničke distenzije, stres-ovisnih hormona i neurotransmitera. Kad se aktiviraju EC stanice, dolazi do otpuštanja serotonina (5-HT) koji djeluje na obližnje 5-HT<sub>3</sub> receptore na senzornim živčanim završecima koji dalje prenose visceralne nociceptivne signale u kralježničnu moždinu. Rezultati studije Bayrera i sur. iz 2023. godine pokazuju da je kronična aktivacija EC stanica dovoljna za stvaranje perzistentne visceralne preosjetljivosti zbog stalne podražljivosti aferentnih (osjetnih) živčanih završetaka, zbog čega se kontrola funkcije EC stanica smatra relevantnim terapijskim ciljem za ublažavanje kronične visceralne boli (Bayrer i sur., 2023).

U studiji Keszthelyi i sur. iz 2015. godine, pokazano je da akutna oralna primjena serotoninskog prekursora 5- hidroksitriptamina (5-HTP) stvara mjerljive promjene u

metabolizmu serotonina i da utječe na visceronociceptivne odgovore na mehaničku distenziju, rezultirajući povišenom percepcijom boli (hiperalgezijom) u hipersenzitivnih IBS pacijenata i smanjenim pragom za bol (alodinjom) u značajnom broju zdravih dobrovoljaca, pokazujući važnost serotoninske homeostaze u visceralnoj osjetnoj percepciji. Serotonin osim što sudjeluje u prijenosu senzorne informacije putem aferentnih neurona iz probavnog sustava u mozak, sudjeluje i kao jedan od glavnih neurotransmitera u silaznim nociceptivnim putevima iz mozga u kralježničnu moždinu i na periferiju (Deiteren i sur., 2016).

## **1.5. Periferna senzitivizacija**

U uzorcima mukoze crijeva u IBS pacijenata uočeno je remodeliranje u epitelu crijeva. Te neuroplastične promjene mogu uzrokovati promjene u signalizaciji putem aferentnih enteričkih i spinalnih neurona te vagusa, pa može doći do drugačijeg odgovora na visceralni podražaj i do promjene izlučivanja neuropeptida poput peptida povezanog s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, krat. CGRP), supstance P i faktora rasta neutona (engl. *nerve growth factor*, NGF) što dovodi do pretjeranog podražaja neurona i neurogene upale (Mayer i Tillisch, 2011). Izlučivanje gore navedenih neuropeptida potiče se aktivacijom primjerice TRPV, PAR, 5-HT receptora i kalcijevih kanala (Moloney i sur., 2016).

### **1.5.1. Mikrobiota i uloga prehrane**

Razvojem zrele crijevne mikrobiote u ranim fazama života, pravilno se razvija i imunosti sustav. Mikrobiota je u obostranoj interakciji sa središnjim živčanim sustavom putem enteričkog živčanog sustava čime pomaže u regulaciji gastrointestinalne homeostaze i utječe na raspoloženje, kognitivne funkcije i percepciju boli. U IBS pacijenata dokazana je disbioza kod osoba koje pate od visceralne boli i uočena je promjena u omjeru bakterija sojeva *Firmicutes/Bacteroidetes* (Pusceddu i Gareau, 2018).

Transplantacijom fekalne mikrobiote IBS-D pacijenta u "germ-free" miševa došlo je do disfunkcije crijevne barijere, imunosne aktivacije, promijenjenog crijevnog prolaska i anksioznog ponašanja u miševa, što ukazuje da disbioza mikrobiote utječe na promijenjenu

aferentnu crijevnu osjetljivost. Zbog toga prebiotici i probiotici mogu igrati važnu ulogu u liječenju visceralne preosjetljivosti kod IBS pacijenata (Grundy i sur., 2019). Modulacija visceralne osjetljivosti putem mikrobiote može biti preko aktivnosti medijatora proteaza, lipopolisaharida i histamina, koji direktno pobuđuju nociceptivne neurone u gastrointestinalnom traktu, a potiče se i lučenje serotonina iz EC. Mikrobiota ne djeluje jednostrano na nociceptivni sustav, već i nociceptori mogu regulirati sastav mikrobiote putem sekrecije neuropeptida, kao što su supstanca P i CGRP.

Prehrana utječe na sastav, funkciju mikrobiote i na stvaranje njihovih metabolita, što sve može utjecati na simptome IBS-a i visceralnu osjetljivost. Trenutačno je najzanimljivija dijeta siromašna fermentabilnim oligosaharidima, disaharidima, monosaharidima i poliolima („low-FODMAP diet“), pomoću koje se smanjuje pretjerana fermentacija koja dovodi do kolorektalne distenzije, kao i pretjerano zadržavanje tekućine u crijevima zbog osmotskog učinka FODMAP-a. Kod IBS pacijenata uočeno je da low-FODMAP prehrana može smanjiti serumske razine histamina, što bi moglo ukazivati na povezanost prehrane i mikrobiote, ali i povoljno djelovati na visceralnu osjetljivost (De Palma i sur., 2023).

### **1.5.2. Uloga mastocita i crijevne epitelne barijere**

Mastociti su imunosne stanice u probavnom sustavu koji moduliraju senzomotorne i sekretorne aktivnosti. U odgovoru na infekcije, stres, alergene i neuroendokrine faktore, mastociti abnormalno otpuštaju proteaze i citokine narušavajući epitelnu barijeru i čineći ju propusnijom, što se povezuje s preosjetljivošću u IBS pacijenata. Mastociti otpuštaju medijatore IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  koji senzitiviraju nociceptivne neurone putem o naponu ovisnih natrijevih kanala (Nav1.8), TRPV1 i TRPA1 receptora, te induciraju hiperalgeziju putem termičkog i mehaničkog podražaja. U IBS pacijenata, posebice IBS-D, uočeno je da gubitak crijevne epitelne barijere i aktivnost mastocita korelira sa stupnjem boli, odnosno ti pacijenti imaju povišenu visceralnu osjetljivost, što se može povezati sa povećanom stimulacijom senzornih neurona sadržajem (npr. bakterijskim produktima) iz lumena crijeva (Hasler i sur., 2022).

U studiji Grabauskas i sur. iz 2020. godine kod IBS-D pacijenata zabilježene su više razine proupalnih medijatora triptaze i histamina koji se vežu na receptore PAR-2 i H1 na mastocitima, te potiču sintezu prostaglandina E2. Nadalje, prostaglandin E2 veže se na svoje

receptore na submukoznim senzornim neuronskim vlaknima, koji prenosi nociceptivne signale u kralježničnu moždinu, te se smatra da abnormalna sinteza prostaglandina E2 posljedično dovodi do visceralne preosjetljivosti kod IBS-D pacijenata. Također je uočeno da povišena razina proteaza aktivira PAR-2 receptore na aferentnim živcima gastrointestinalnog trakta, što dalje potiče lučenje bolnih medijatora i pojačava crijevnu permeabilnost (Tian i sur., 2023).

## **1.6. Središnja senzitivizacija**

Glavni uzrok perzistentne, kronično ponavljane abdominalne boli u IBS pacijenata proizlazi iz promjena u središnjoj obradi osjetnih signala iz crijeva, što se još naziva središnja senzitivizacija. Spinalni i supraspinalni mehanizmi igraju ulogu u razvijanju središnje senzitivizacije. Spinalni mehanizmi uključuju reduciranu inhibiciju u dorzalnog rogu kralježnične moždine i aktivaciju glija stanica, a supraspinalni mehanizmi uključuju neravnotežu između facilitatornih i inhibitornih nociceptivnih silaznih puteva, promjenu u arhitekturi sive tvari mozga, povećane razine glutamata i supstance P, smanjenu GABAergičku transmisiju i promjene u signalizaciji noradrenalina. Kao što je već napomenuto, kod IBS pacijenata često su prisutni psihijatrijski komorbiditeti poput depresije i anksioznosti čija zajednička poveznica je središnja senzitivizacija do koje dovode supraspinalni mehanizmi, uključujući poremećaj u monoaminskim neurotransmiterskim sustavima (Mayer i sur., 2023).

### **1.6.1. Stres i psihološki utjecaj**

U normalnim uvjetima mozak može inhibirati uzlazne nociceptivne puteve aktivacijom silaznih inhibitornih puteva, no taj mehanizam je narušen kod IBS-a. U animalnim studijama životinje su izložene kroničnom, ponavljanom i ograničenom stresu, što je dovelo do razvoja simptoma sličnih IBS-u poput visceralne preosjetljivosti, poremećaja u motilitetu crijeva, kao i do razvoja stanja sličnih anksioznosti. U animalnim IBS modelima dolazi do hiperaktivacije osi hipotalamus-hipofiza adrenalna žlijezda (HPA os), što dovodi do povećanog lučenja medijatora poput kortikotropin-otpuštajućeg faktora (CRF), adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola, odnosno kortikosterona u glodavaca (van Thiel i sur., 2020).

Kod ljudi vezanjem kortizola na receptore unutar limbičkih regija mozga, smanjuje se aktivnost HPA osi, dok se vezanjem na receptore na razini amigdale ta aktivnost povećava pojačanom ekspresijom CRF-a. Povećana CRF ekspresija u amigdali inducira visceralne i somatske nociceptivne odgovore na stresore (Johnson i Greenwood-Van Meerveld, 2015). U raznim (pret)kliničkim studijama uočeno je da razni stresori utječu na aktivaciju središnje (u manjoj mjeri) i periferne CRF-CRF1 receptor signalizacije koja posreduje u stvaranju visceralne hiperalgezije u kolonu (Mayer i Tillisch, 2011).

Približno 50 % IBS pacijenata pokazuje znakove mentalne rastrojenosti. Dokazano je da imaju problema s neprilagođenim snalaženjem u nekim situacijama i skloni su katastrofiziranju, odnosno prenaplašenom negativnom razmišljanju, a to je sve povezano sa stupnjem težine simptoma IBS-a i lošim terapijskim ishodom. Udio IBS pacijenata s depresijom je dvostruko, a pacijenata s anksioznim poremećajima trostruko veći u odnosu na osobe s depresijom, odnosno anksioznošću bez IBS-a, no ti komorbiditeti variraju među podtipovima IBS-a, što treba uzeti u obzir prilikom odabira farmakološke terapije (Deiteren i sur., 2016).

### **1.6.2. Aktivacija glije i strukturalne promjene mozga**

U pretkliničkim modelima visceralne hiperalgezije uočena je povećana aktivacija neuroimunskih stanica glije (mikroglia i astrociti) prilikom izlaganja nekom psihološkom stresoru ili upali, što posljedično dovodi do razvoja kronične boli. Aktivacijom glije luče se proupalni citokini poput TNF $\alpha$  i povećava koncentracija ekscitirajućeg neurotransmitera glutamata koji aktivira NMDA receptore, što između ostalog posreduje u razvoju središnje senzitivacije. Strukturalne promjene u mozgu mogle bi upravo biti posljedica aktivacije glija stanica.

U IBS pacijenata je snimanjem mozga primijećena abnormalnost u gustoći sive tvari mozga. Povećana gustoća sive tvari primijećena je u regijama mozga zaduženima za odgovor na stres i uzbuđenje, te je povećana aktivnost regija mozga zaduženih za endogenu modulaciju boli (Mayer i Tillisch, 2011).



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Sindrom iritabilnog crijeva (engl. *Irritable bowel syndrome*, IBS) funkcionalni je gastrointestinalni poremećaj koji značajno utječe na kvalitetu života pacijenta, radnu produktivnost, svakodnevnu funkcionalnost i prema epidemiološkim studijama pogađa 5-10 % odrasle populacije.

Visceralna preosjetljivost je definirana kao povišena percepcija podražaja koji dolaze iz viscere, tj. unutrašnjih organa i smatra se jednim od glavnih karakteristika IBS-a. Prevalencija visceralne preosjetljivosti je 30-60 % kod IBS pacijanata te zahtijeva odgovarajuće liječenje.

S obzirom na kompleksnu patofiziologiju visceralne preosjetljivosti, koja je jednim dijelom još uvijek nerazjašnjena, trenutne terapijske opcije oslanjaju se na primjenu lijekova s perifernim neuromodulatornim djelovanjem, odnosno u težim slučajevima i one s učinkom na središnji živčani sustav.

Usprkos intenzivnim istraživanjima, neophodno je bolje poznavanje patogeneze i patofiziologije visceralne preosjetljivosti i disfunkcije osi crijeva-mozak, čime bi se prepoznale i farmakološki iskoristile nove mete djelovaje lijekova novih generacija.

Cilj ovog diplomskog rada je dati pregled aktualnih saznanja o patofiziologiji visceralne preosjetljivosti i s njom povezane boli te dostupnih terapijskih opcija.

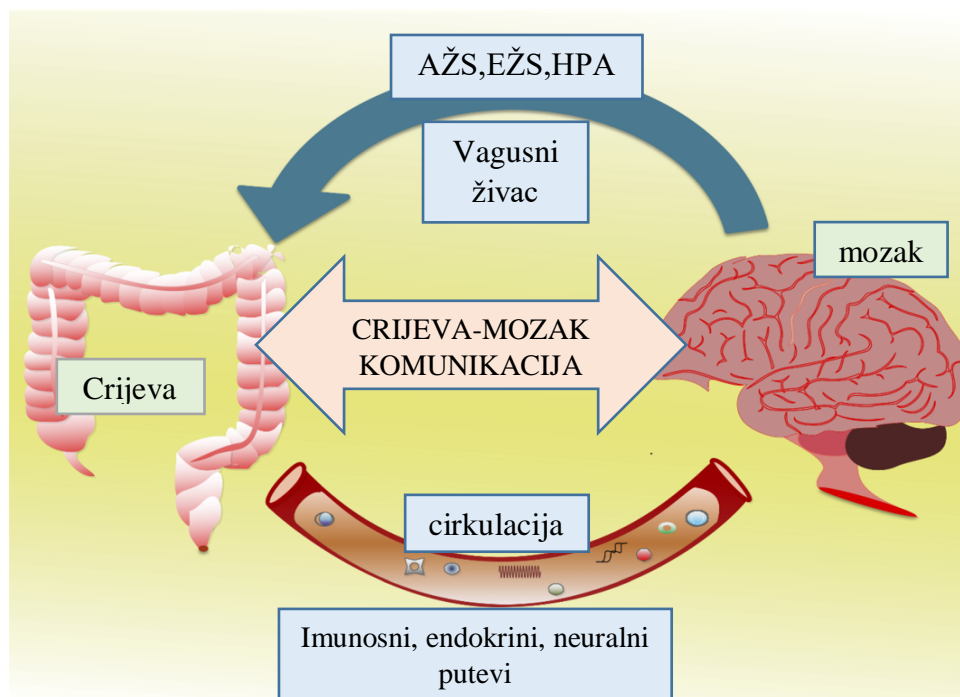
### 3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog teorijskog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura na temu visceralne preosjetljivosti u sindromu iritabilnog crijeva, patofiziološki mehanizmi te mogućnosti farmakološkog i nefarmakološkog liječenja. Pretraživane su baze podataka: PubMed, Cochrane, UpToDate, Mediatelly baza lijekova, Drugbank i druge mrežne stranice s relevantnim sadržajem, prema ključnim riječima: *visceral hypersensitivity, visceral pain, irritable bowel syndrome, pathophysiology, pharmacotherapy, sensitization, enteric nervous system, neuromodulators, brain-gut axis, antidepressants, psychotropic agents, spasmolytics.*

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Enterički živčani sustav

Enterički živčani sustav zaseban je živčani sustav koji se nalazi u stijenci probavnog sustava i čine ga dva glavna živčana spleta, mijenterički (Auerbachov) splet i podsluznički (Meissnerov) splet. Iako ovi spletovi mogu djelovati neovisno o ostatku živčanog sustava, postoji njihova vanjska kontrola putem simpatičkih i parasimpatičkih vlakana, kao i osjetna ( aferentna) vlakna koja se protežu od crijevne stijenke na crijevne spletove, a od tamo idu do kralježnične moždine i moždanog debla u središnji živčani sustav. Parasimpatikus djeluje na aktivaciju probavnog sustava, dok simpatikus inhibira. Osjetna ( aferentna) vlakna senzitiviraju se nadraživanjem crijevne sluznice, jakim rastezanjem crijeva i djelovanjem kemijskih medijatora (Guyton i Hall, 2017). Dvosmjerna komunikacija između crijeva i mozga prikazana je na Slici 2.



**Slika 2.** Shematski dijagram koji pokazuje obostranu komunikaciju crijeva i mozga mnogim putevima, koji uključuju enterički živčani sustav (EŽS), autonomni živčani sustav (AŽS), hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda os (HPA) i razne imunosne, endokrine i živčane puteve (preuzeto i izmijenjeno iz Suganya i Koo, 2020).

## 4.2. Putevi visceralne boli

Visceralna bol (Tablica 2) je vrsta boli čiji mehanizmi nastanka su manje poznati nego mehanizmi vezani uz nastanak somatske boli (iz kutanih i mišićnih struktura). Ova bol ima difuznu prirodu i nije jednostavno locirati mjesto boli s obzirom na nisku gustoću visceralne inervacije i ekstenzivnu divergenciju visceralnog signala u središnjem živčanom sustavu.

**Tablica 2.** *Glavne karakteristike visceralne boli* (Sikandar i Dickenson, 2012).

1. Slabo lokalizirana i povezana sa somatskom strukturom
2. Dovodi do nespecifičnih regionalnih ili motoričkih reakcija cijelog tijela
3. Dovodi do snažne aktivacije autonomnog sustava
4. Dovodi do senzibilizacije somatskih tkiva
5. Uzrokuje snažne afektivne reakcije

Visceralna bol koja proizlazi iz probavnog sustava ide prema mozgu trima neuralnim putevima koji prenose bolni podražaj. Slobodni završeci nociceptivnih crijevnih neurona na svojim membranama imaju eksprimirane mnogobrojne tipove receptora koji odgovaraju na razne podražaje (mehaničke, kemijske, termalne, stresne). Neki receptori aktiviraju kationske kanale (poput kalcijevih), dok drugi aktiviraju sekundarne glasnike koji potiču kaskadnu reakciju te moduliraju ekspresiju i funkciju drugih kationskih kanala. Nociceptori inerviraju sve slojeve crijevne stijenke. Aferentni završeci u mukozi mogu biti aktivirani luminalnim sadržajem ili tvarima iz enterokromafinih stanica (5-HT), završeci u submukoznom/mijenteričkom pleksusu aktiviraju se neurotransmiterima iz intrinzičnih neurona ili lokalnih imunskih stanica, a završeci iz mišićnog sloja su pretežito aktivirani bolnim rastezanjem.

Aferentni bolni signal prenosi se iz crijeva u dorzalni rog kralježnične moždine gdje se nalazi prva sinapsa i može biti izmijenjen lokalnim inhibitornim interneuronima i silaznim

nociceptivnim putevima u dorzalnom rogu. Iz dorzalnog roga kralježnične moždine idu dalje sekundarni neuroni koji trima putevima dolaze do regija mozga, od kojih je najvažniji spinothalamički trakt, putem kojeg sekundarni neuron ide prema talamusu. Talamus dalje šalje signale u regije mozga zadužene za emocionalnu komponentu procesiranja boli (Greenwood-Van Meerveld i Johnson, 2017).

Silazni nociceptivni putevi mogu biti inhibitorni i facilitatorni. Inhibicijska kontrola iz *locus coeruleus* je preko noradrenalina posredovana presinaptičkim i postsinaptičkim  $\alpha$ 2-adrenergičkim receptorima u dorzalnom rogu, a facilitatorni putevi mogu biti posredovani serotoninom i presinaptičkim 5-HT<sub>3</sub> receptorima (Sikandar i Dickenson, 2012).

Primarni aferentni neuroni mogu otpuštati neuromodule poput CGRP, supstance P, dušik-II oksida koji potiču otvaranje ionskih kanala dovodeći do depolarizacije membrane, ekscitacije neurona i posljedično smanjivanja praga akcijskog potencijala. Ta ekscitabilnost potiče dalje lučenje neurotransmitera i neuromodulatora u dorzalnom rogu, posebice supstance P i glutamata koji preko AMPA i NMDA receptora dalje aktivira sekundarne neurone (Greenwood-Van Meerveld i Johnson, 2017).

### **4.3. Lijekovi s neuromodulatornim djelovanjem**

Periferni neuromodulatori koriste se kada je bol blagog do umjerenog intenziteta, s prekidima, no ako je riječ o jačoj, kontinuiranoj boli, poželjno bi bilo koristiti neuromodule sa središnjim djelovanjem. Triciklički antidepresivi (TCA) koji su tercijarni amini po strukturi (amitriptilin i imipramin) mogu se koristiti (bez odobrene indikacije) za IBS-D podtip jer smanjuju dijareju, dok se sekundarni amini (desipramin i nortriptilin) koriste ako su potrebni slabiji antikolinergički/antihistaminski učinci, kod IBS-M ili IBS-C podtipa.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) su duloksetin, venlafaksin i milnacipran. Oni imaju manje nuspojava od TCA, no premda se koriste kod drugih vrsta boli, posebice neuropatske, za njihovu korist kod IBS nema dovoljno dokaza iz kliničkih studija. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) se koriste u IBS-u ako je prisutna anksioznost, a dijareja i abdominalna bol nisu značajne kliničke karakteristike (Drossman i sur., 2018).

Potreban je oprez kod naglog prekida primjene antidepresiva jer može doći do sindroma ustezanja koji se očituje raznim fizičkim i neuropsihijatrijskim simptomima poput poremećaja u spavanju, mučnine, simptoma nalik gripi, poremećaja u pažnji i pamćenju. Ti simptomi mogu se pojaviti tri dana nakon prestanka primjene lijeka, stoga je važno postepeno smanjivati terapiju antidepresiva tijekom par tjedana pod kontrolom liječnika (Fadgyas Stanculete i sur., 2021).

#### **4.4. Periferni neuromodulatori**

Lijekovi koji djeluju kao središnji neuromodulatori često smanjujući percepciju boli, djeluju na druge dijelove središnjeg živčanog sustava što može uzrokovati neželjene učinke koji nadilaze terapijsku korist. Zato su, ovisno o IBS podtipu i simptomima, važni periferni neuromodulatori koji djeluju na periferne organe i primarne aferentne neurone. Nociceptivna senzitivacija, koja je podloga za nastanak visceralne boli, posredovana je raznim membranskim ionskim kanalima i intracelularnim molekulama. Te komponente važne su farmakološke mete u liječenju IBS-povezane boli (Chen i sur., 2017).

Premda lijekovi s perifernim djelovanjem nisu tradicionalno smatrani neuromodulatorima, ipak spadaju u tu skupinu jer mijenjaju perifernu visceralnu aktivnost putem enteričkog živčanog sustava (Törnblom i Drossman, 2018).

##### **4.4.1. Linaklotid**

Linaklotid je indiciran za simptomatsko liječenje umjerenog do teškog oblika IBS-C podtipa u odraslih osoba, preporučenom dozom od 290 mikrograma dnevno (<https://mediately.co/hr>).

Linaklotid je sintetički, selektivni peptid od 14 aminokiselina koji ima neke sličnosti sa endogenim agonistima gvanilat ciklaze-C (GC-C), gvanilinom i urogvanilinom. GC-C je transmembranski receptor koji se nalazi na apikalnoj strani crijevnih epitelnih stanica. Aktivacijom GC-C dolazi do enzimske pretvorbe gvanozin trifosfata (GTP-a) u ciklički gvanozin-3',5'-monofosfat (cGMP). Nadalje, cGMP sudjeluje u aktivaciji /fosforilaciji cGMP-ovisne protein kinaze II (PKG-II) i aktivaciji protein kinaze A (PKA) koji povećavaju aktivnost regulatora transmembranskih anionskih kanala (CFTR) što dovodi do efluksa Cl<sup>-</sup>,

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> iona i samim time vode u lumen crijeva. PKG-II inhibira apsorpciju Na<sup>+</sup> iona i vode iz lumena crijeva.

No, osim prosekretornih svojstava, cGMP može djelovati i antinociceptivno. Na bazolateralnoj strani epitelnih crijevnih stanica nalazi se cGMP transporter, odnosno pumpa koja izbacuje cGMP izvan stanice u unutarnje dijelove crijevnog zida. Izvanstanični cGMP djeluje na nociceptore na crijevnim aferentnim neuronima i inhibira njihovu funkciju, smanjujući otpuštanje neurotransmitera i podražljivost tih neurona. Kronična oralna primjena linaklotida može normalizirati crijevnu aferentnu signalizaciju (Brierley i sur. 2020).

Linaklotid je pri oralnim terapijskim dozama detektiran u minimalnim količinama u plazmi, pa se očekuje da je zanemariva sistemska distribucija. Lokalno se metabolizira u GIT-u na svoj aktivni primarni metabolit des-tirozin. Oboje se reducira i proteolitički cijepaju na manje peptide i aminokiseline. Linaklotid i njegovi metaboliti ne inhibiraju ni induciraju jetrene enzime (<https://mediately.co/hr>).

U fazi III kliničkog ispitivanja Chey i sur. iz 2012. godine, provodilo se 26-tjedno ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti oralne primjene 290 mikrograma linaklotida u IBS-C pacijenata. Značajno poboljšanje abdominalne boli je uslijedilo već nakon prvog tjedna terapije linaklotidom u odnosu na placebo skupinu, a do kraja ispitivanja poboljšanje u abdominalnoj boli bilo je i oko 50 %. Ostali simptomi, poput nelagode, osjećaja punoće, grčeva i nadutosti, također su bili poboljšani, ali maksimum poboljšanja je bio do 12. tjedna ispitivanja. Pozitivni terapijski učinci u abdominalnim simptomima sugeriraju da linaklotid ima utjecaj na visceralnu osjetljivost i da smanjuje visceralnu bol.

Što se tiče sigurnosti primjene linaklotida, dijareja je najčešće prijavljena nuspojava kod 19,7 % pacijenata, u odnosu na 2,5 % pacijenata koji su bili u placebo skupini. Od pacijenata koji su imali dijareju uzrokovanu linaklotidom, 48,1 % ih je razvilo tu nuspojavu unutar prvog tjedna od početka primjene lijeka, dok ih je 75,9 % prijavilo unutar prva četiri tjedna od početka primjene lijeka. Nitko nije prijavio potencijalno ozbiljne posljedice dijareje poput ortostatske hipotenzije i dehidracije (Chey i sur., 2012).

U randomiziranoj kliničkoj studiji Rao i sur. iz 2020. godine istraživali su učinak linaklotida na dvosmjernu aferentnu i eferentnu signalizaciju između gastrointestinalnog sustava i mozga koristeći anorektalne električne stimulacije i transkranijalne/transpinalne-anorektalne magnetske stimulacije. Jedna skupina IBS-C pacijenata uzimala je natašte prije doručka 290 mikrograma linaklotida tijekom 10 tjedana, dok je druga skupina IBS-C pacijenata dobivala

placebo. U svih pacijenata s rektalnom preosjetljivošću uočeno je da linaklotid povisuje prag rektalne osjetljivosti u odnosu na placebo skupinu i da produljuje latenciju aferentne signalizacije iz crijeva u mozak te time smanjuje percepciju boli u senzornoj kori. Linaklotid je kao agonist gvanilat-ciklaze C smanjio rektalnu preosjetljivost, kao i ostale simptome IBS-a i povećao kvalitetu životapacijenata (engl. *Quality of life*, krat. QOL).

#### 4.4.2. Otilonijev bromid

Otilonijev bromid koristi se za ublažavanje abdominalne boli, distenzije i poremećaja motiliteta kolona i rektuma uzrokovanih spazmom glatke kolonorektalne muskulature u IBS pacijenata starijih od 18 godina. Preporučena pojedinačna doza je 40 miligrama dnevno, a preporučena dnevna 80-120 miligrama, ovisno o težini simptoma IBS-a (<https://mediately.co/hr>).

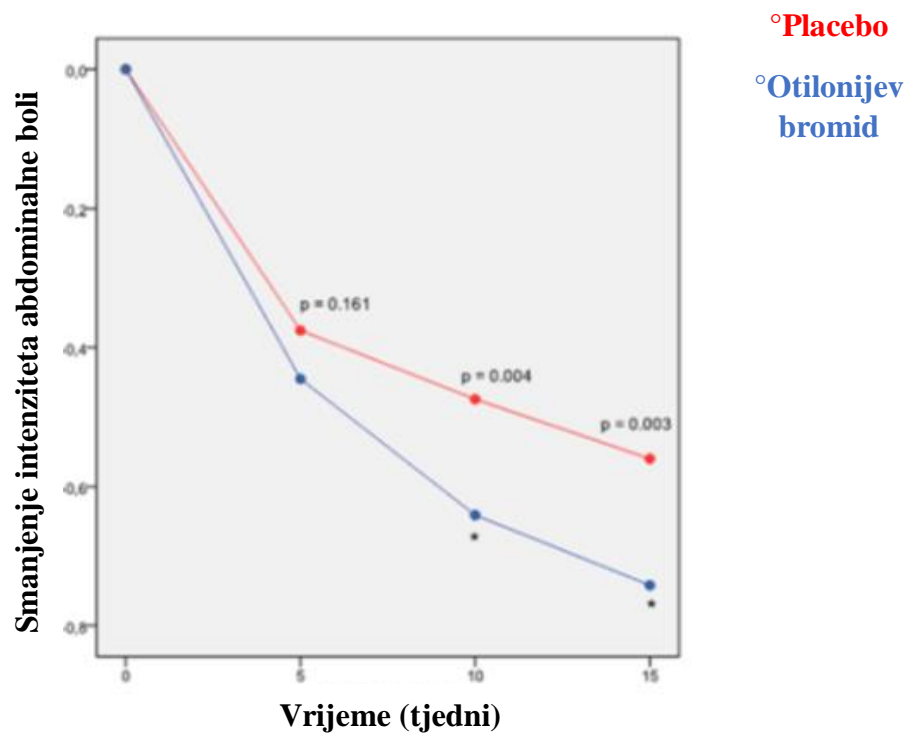
Otilonijev bromid kvarterna je amonijeva sol koja nakon oralne primjene ima vrlo slabu sistemsku apsorpciju (3 %) i ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Ta mala apsorbirana frakcija eliminirana je iz cirkulacije putem bilijarnog trakta, što pokazuje da otilonijev bromid podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji, pa se naposljetku potvrđuju humane farmakokinetičke studije kojima je dokazano da se otilonijev bromid skoro čitav izlučuje fekalnim putem. In vivo studije pokazale su da se lijek akumulira u slojevima cirkularnog glatkog mišićja i u submukozi donjeg dijela GIT-a (Triantafillidis i Malgarinos, 2014). Uočena je bolja lokalna bioraspoloživost lijeka na mjestu terapijskog učinka kada se lijek primijeni prije obroka. Smanjena funkcija jetre i bubrega ne utječe na njegovu lokalnu učinkovitost (<https://mediately.co/hr>).

Otilonijev bromid djeluje putem kalcijevih kanala, kolinergičkih puteva i tahikininskih (NK) receptora. Otilonijev bromid blokira ulazak  $Ca^{2+}$  iona putem L-/T- tipova kalcijevih kanala u crijevno glatko mišićje, a unutar stanice sprječava otpuštanje  $Ca^{2+}$  iz sarkoplazmatskog retikuluma. Kao antikolinergik inhibira muskarinske M3 receptore i time inhibira lučenje  $Cl^{-}$  iona i tekućine u crijevni lumen, pa se postiže antisekretorni učinak važan kod pacijenata s IBS-D podtipom. U brojnim animalnim studijama, tahikininski receptori igraju ulogu u visceralnom nociceptivnom odgovoru na rektalnu distenziju. Otilonijev bromid inhibira tahikininske receptore na glatkom crijevnom mišićju i aferentnim neuronskim završecima, a



time smanjuje mišićne kontrakcije i visceralni nociceptivni odgovor (Triantafillidis i Malgarinos, 2014).

U fazi IV kliničke randomizirane studije Clavé i suradnika iz 2011. godine, sudjelovali su pacijenti različitih podtipova IBS-a kojima je primjenjivana doza od 40 miligrama dnevno otilonijeva bromida ili placebo 15 tjedana, a praćenje je produljeno na dodatnih 10 tjedana. Studija je pokazala da je otilonijev bromid siguran, dobro podnošljiv i superioran u odnosu na placebo (Slika 3) u smanjenju frekvencije abdominalne boli, nadutosti te smanjuje mogućnost relapsa simptoma u IBS pacijenata (Clavé i sur., 2011).



**Slika 3.** Smanjenje intenziteta abdominalne boli tijekom 15 tjedana primjene otilonijeva bromida u IBS pacijenata. Otilonijev bromid uzrokovao je veće smanjenje intenziteta abdominalne boli u odnosu na placebo u jednoj kliničkoj studiji (preuzeto i prilagođeno prema Clavé i Tack, 2017)

U humanim studijama, otilonijev bromid pokazao je sigurnost sličnu placebo, bez neželjenih sistemskih antikolinergičkih učinaka. Ovisno o dozi, otilonijev bromid djeluje spazmolitički

na gastrointestinalni sustav, ali nema utjecaja na gastičku sekreciju. U postmarketinškom praćenju nisu zabilježene interakcije s drugim lijekovima. Otilonijev bromid siguran je u primjeni kod jetrenih, renalnih i srčanih bolesti (Triantafillidis i Malgarinos, 2014).

#### **4.4.3. Hioscinijev butilbromid**

Hioscinijev butilbromid se koristi u liječenju spazama probavnog sustava, žučnih kanala i urogenitalnog trakta u odraslih i djece starije od 6 godina. Kontraindiciran je kod osoba koje imaju mehaničku stenozu u probavnom traktu, megakolon, miasteniju gravis i opstruktivni ileus, a poželjno je izbjegavati primjenu lijeka u trudnoći i dojenju (<https://mediately.co/hr>).

Hioscinijev butilbromid je polusintetski derivat skopolamina (hioscina), nastao je dodatkom butilne skupine na dušiku hioscina, a nastala polarna molekula se slabo apsorbira u crijevima i ne prelazi krvno-moždanu barijeru, zbog čega ima periferno djelovanje. Po mehanizmu djelovanja je blokator M2 i M3 muskarinskih receptora koji se nalaze na glatkom mišiću i epitelnim stanicama donjeg dijela probavnog sustava, a u višim dozama može djelovati na nikotinske receptore. U kliničkim studijama pokazalo se da je učinkovitiji od placebo u smanjenju abdominalne boli, bez sistemskih antikolinergičkih nuspojava i smanjio je visceralnu preosjetljivost kod IBS-D pacijenata prilikom rektalne distenzije.

Prema farmakokinetikama, hioscinijev butilbromid ima jako malu oralnu bioraspoloživost (1 %), a u terapijskim dozama (30-60 miligrama) ga je teško detektirati u krvnoj plazmi. Oralnom primjenom se hioscinijev butilbromid izlučuje pretežito fekalnim putem (90 %), dok je samo mala količina (0,7-1,6 %) izlučena putem bubrega (Corsetti i sur., 2023).

Nuspojave kod primjene hioscinijeva butilbromida su vrlo rijetke antikolinergičke, poput suhoće usta, konstipacije, tahikardije, poremećaja znojenja i kožne reakcije (<https://mediately.co/hr>).

#### **4.5. Središnji neuromodulatori**

Središnji neuromodulatori su lijekovi iz skupina antidepresiva, anksiolitika i atipičnih antipsihotika. Neuromodulatori poput tricikličkih antidepresiva (TCA) i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), moduliraju serotoninsku/noradrenalsku

neurotransmisiju koja je uključena u središnju obradu boli i sastavni je dio silaznih inhibitornih nociceptivnih puteva. Njihova primjena ("off-label") u liječenju IBS simptoma temelji se na različitim kliničkim studijama i stručnim ekspertizama gastroenteroloških društava, te se smatraju učinkovitom terapijom naspram drugih lijekova koji su indicirani za IBS (Nulsen i sur., 2021).

Animalne studije pokazale su da ovi lijekovi mogu smanjiti visceralnu aferentnu signalizaciju u odgovoru na bolnu distenziju kolona. Osim djelovanja na visceralnu (pre)osjetljivost, ovi lijekovi mogu imati povoljan učinak i na druge simptome IBS-a (motilitet crijeva) i poboljšati komorbiditetna stanja poput somatizacije i depresivno/anksioznih poremećaja, ako su prisutna. Upravo iz tog razloga, gastroenterolozi preferiraju propisivanje središnjih neuromodulatora kod pacijenata s psihijatrijskim komorbiditetima (Nulsen i sur., 2021).

Pacijentima je važno objasniti da se nuspojave ovih lijekova često pojavljuju prije samog ispoljavanja terapijskog učinka, što je primarni razlog zašto se središnji neuromodulatori primjenjuju u nižim početnim dozama i postepeno povećavaju (Nulsen i sur., 2021).

#### **4.5.1. Triciklički antidepresivi**

Triciklički antidepresivi (TCA) primarno su indicirani u liječenju depresivnih epizoda, premda se neki primjenjuju i u liječenju kroničnih neuropatskih bolova. Strukturno se klasificiraju kao terciarni amini poput amitriptilina, imipramina, klomipramina i kao sekundarni amini poput nortriptilina, desipramina i protriptilina (Fadgyas Stanculete i sur., 2021).

Za njihovo antidepresivno i analgetsko djelovanje pretežito je zaslužna inhibicija ponovne pohrane serotonina i noradrenalina u presinaptičkim neuronima (Drossman i sur., 2018).

Moduliraju središnju bol utjecajem na visceralne aferentne senzorne puteve, a imaju i periferni analgetski učinak djelovanjem na histaminergičke i /ili kolinergičke puteve u gastrointestinalnom traktu, te utječu na motilitet crijeva. TCA također aktiviraju interneurone koji otpuštaju inhibitorne tvari poput GABA-e i opioida, a blokada NMDA receptora i kalcijevih kanala ovisnih o naponu također igra ulogu u smanjenju boli (Fadgyas Stanculete i sur., 2021).

Učinkovitost TCA ovisi o dozi i duljini trajanja terapije. TCA u IBS pacijenata mogu se propisati "off-label" u nižoj dozi koja je sigurnija za primjenu u odnosu na uobičajene antidepresivne doze (Tablica 3). Koriste se u IBS-D pacijenata zbog svojeg antikolinergičkog učinka, jer smanjuju vrijeme prolaska sadržaja kroz kolon. Kontraindikacije kod primjene TCA su produljenje QT intervala, bolesti jetre, reakcije preosjetljivosti, istovremena primjena antikolinergičkih lijekova, MAO inhibitora i klonidina. Prije primjene TCA, trebalo bi provjeriti srčanu funkciju, posebice kod osoba koje imaju povijest kardiovaskularnih bolesti (Fadgyas Stanculete i sur., 2021).

**Tablica 3.** *Triciklički antidepresivi u IBS terapiji* (preuzeto i izmijenjeno prema Fadgyas Stanculete i sur., 2021).

Lijek	Početna doza	Maksimalna doza	Mjere opreza	Nuspojave	Dodatno
<b>Amitriptilin</b>	25mg	75mg	-glaukom -urinarna retencija - srčani problemi -benigna hiperplazija prostate	-sedacija -ortostatska hipotenzija -ošamućenost -retencija urina -zamagljen vid -suha usta -palpitacije -debljanje -seksualna disfunkcija -aritmija -vrtoglavica	-refraktorni IBS-D -Usporavanje GIT-a -primjena jednom navečer prije spavanja -"Off-label"
<b>Imipramin</b>	25mg	50mg			

#### 4.5.1.1. Amitriptilin

Amitriptilin se koristi za liječenje velikog depresivnog poremećaja, neuropatske boli, u profilaksi migrene i u liječenju noćne enureze u djece starije od 6 godina (<https://mediately.co/hr>).

Amitriptilin sprječava ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina na živčanim završecima što posljedično pojačava djelovanje tih neurotransmitera u mozgu, što se povezuje s njegovim antidepressivnim djelovanjem. Međutim, ovaj lijek ima i analgetsko djelovanje mijenjajući propusnost natrijevih i kalijevih kanala te NMDA receptora na spinalnoj i supraspinalnoj razini. Ima različit stupanj afiniteta prema muskarinskim i histaminskim H1 receptorima, posjedujući antikolinergička i sedativna svojstva (<https://mediately.co/hr>).

Nakon peroralne primjene, vršne koncentracije u plazmi postižu se nakon 4 sata, a srednja vrijednost oralne bioraspodivnosti iznosi 53 %, dok se za proteine plazme veže 95 %. U in vitro ispitivanjima uočeno je da se amitriptilin uglavnom metabolizira preko CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6, a tu su uključeni i CYP1A2 i CYP2C9 izoenzimi. Stoga je potreban oprez kod jetrenih bolesnika, osoba s polimorfizmom *CYP2D6* i *CYP2C19* gena, te kod istovremene primjene drugih lijekova (inhibitora ili induktora enzima) zbog mogućih interakcija na razini metabolizma. Glavni metabolit amitriptilina je nortriptilin, a oba prolaze placentalnu barijeru i izlučuju se u mlijeko tijekom laktacije, pa se preporuča prekid primjene ovog lijeka tijekom trudnoće i laktacije. Amitriptilin (2 %) i njegovi metaboliti pretežito se izlučuju bubrežnim putem (<https://mediately.co/hr>).

U kliničkoj studiji Thoua i sur. iz 2008. godine, IBS pacijenti (većina ih je bila IBS-C podtip, a manjina IBS-D podtip) primali su 25-50 miligrama amitriptilina tijekom 3 mjeseca. Pacijenti su se prethodno neuspješno liječili spazmoliticima i antikolinergicima i isključena je mogućnost prisutnosti neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. U ovoj studiji dokazano je da amitriptilin u niskoj dozi smanjuje visceralnu osjetljivost bez utjecaja na aktivnost autonomnog živčanog sustava, usprkos značajnog antikolinergičkog djelovanja. Objašnjenje toga moglo bi biti izravno djelovanje na mukozne aferentne neurone.

Amitriptilin se pokazao kao siguran, dobro podnošljiv i učinkovit lijek u pacijenata koji imaju IBS-D podtip zbog česte nuspojave konstipacije, te s povoljnim učinkom na kvalitetu života pacijenta (Honzák, 2019).

#### 4.5.1.2. Imipramin

Imipramin se koristi za olakšanje simptoma depresije i kao dodatna terapija u liječenju enureze u djece starije od 6 godina.

Ima farmakodinamske učinke slične amitriptilinu. Inhibira ponovnu pohranu neurotransmitera noradrenalina i serotonina vežući se na SERT i NET transportere (s tim da ima veći afinitet za SERT), veže se i blokira razne receptore, poput serotoninskih (5-HT<sub>2A</sub>), histaminskih H<sub>1</sub>, alfa-adrenergičkih, muskarinskih i dopaminskih receptora.

Imipramin se brzo oralno apsorbira (neovisno o hrani) i ima oralnu bioraspodjelu 29-77 % zbog velikih interindividualnih razlika. Prolazi krvno-moždanu barijeru i u velikoj se koncentraciji nakuplja u mozgu, a veže se i u visokom postotku za proteine plazme. Imipramin se u jetri metabolizira u aktivni metabolit desipramin putem CYP1A2, CYP3A4 i CYP2C19 enzima, zbog čega je potreban oprez kod genetskih polimorfizama i potencijalnih interakcija s drugim lijekovima. Primarno se izlučuje putem urina, s tim da se samo 5 % lijeka izlučuje u nepromijenjenom obliku (<https://go.drugbank.com/>).

U ispitivanju na štakorima koje su proveli Nozu i sur. 2020. godine, proučavan je učinak imipramina na crijevnu epitelnu barijeru. Kao što je već spomenuto, smatra se da narušena crijevna barijera može biti uzrok nastanku visceralne preosjetljivosti u IBS pacijenata. Stres aktivira periferne receptore za kortikotropin-otpustajući faktor (CRF) koji putem Toll-sličnih receptora (TLR4) uzrokuju promjene u proteinima važnima za održavanje normalne funkcije crijevne barijere. Povećanjem crijevne propusnosti, dolazi do povećanja razine bakterijskih lipopolisaharida što dalje aktivira TLR4 i CRF receptore te se luče proupalni citokini koji aktiviraju visceralne aferentne neurone i uzrokuju preosjetljivost.

Smatra se da imipramin može djelovanjem na  $\alpha_2$ , dopaminske i opioidne puteve inhibirati visceralnu preosjetljivost. Imipramin aktivacijom  $\alpha_2$  receptora uzrokuje simpatolitički učinak i time se smanjuje prijenos boli putem aferentnih neurona i u dorzalnog rogu kralježnične moždine (smanjuje se i lučenje proupalnih citokina). Imipramin smanjuje proupalno-citokinsku signalizaciju u crijevima preko aktivacije dopaminskih i opioidnih puteva u mozgu (Nozu i sur., 2020). Stoga se poboljšanje gastrointestinalne barijere koje rezultira inhibicijom visceralne preosjetljivosti smatra važnim mehanizmom djelovanja ovog lijeka kod IBS-a.

#### **4.5.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SNRI)**

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) su duloksetin, venlafaksin i milnacipran (Tablica 4). Bolji su izbor od TCA jer nemaju antihistaminski i antikolinergički učinak poput sedacije i konstipacije, pa su opcija kod pacijenata s IBS-C podtipom, posebice onih koji imaju depresiju ili anksioznost kao komorbiditet.

Od nuspojava najprisutnija je mučnina koja se može smanjiti ako se lijek primjenjuje uz obrok (obično je mučnina intenzivno prisutna u prvom tjednu primjene lijeka), a osim te nuspojave mogu biti prisutne i druge poput palpitacije, znojenja, poremećaja sna, problema s vidom i ošamućenosti (Fadgyas Stanculete i sur., 2021; Drossman i sur., 2018).

Analgetsko djelovanje SNRI lijekova najviše se ispoljava putem inhibicije ponovne pohrane noradrenalina.

Venlafaksin je učinkovit u liječenju nekih funkcionalnih boli, no nema dovoljno studija o primjeni u IBS-u. Njegove doze moraju biti više kako bi se dobio poželjan analgetski noradrenergički učinak (potrebno je primijeniti barem 225 miligrama dnevno).

Milnacipran je u animalnim studijama pokazao povoljan učinak na visceralnu bol kod IBS, što uz dobar sigurnosni profil i učinkovitost u liječenju fibromijalgije, koja je često komorbiditet kod IBS-a, daje na važnosti ovom lijeku.

Duloksetin je pokazao u nekoliko kliničkih studija značajnu noradrenergičku aktivnost i pri nižim dozama (30-90 miligrama dnevno) u IBS pacijenata, posebice kada je prisutna depresija i anksioznost (Fadgyas Stanculete i sur., 2021; Drossman i sur., 2018).

**Tablica 4.** Primjena SNRI u IBS terapiji (Fadgyas Stanculete i sur., 2021).

Lijek	Početna doza	Maksimalna doza	Mjere opreza	Nuspojave	Dodatno
<b>Venlafaksin</b>	2 x 37,5 mg	225 mg	-epilepsija -glaukom -jetrena, bubrežna oštećenja	-mučnina -agitacija -insomnia, somnolencija -jetrena disfunkcija	abdominalna bol -“Off-label” primjena
<b>Duloksetin</b>	30 mg	90 mg	-hipertenzija -dijabetička gastropareza		
<b>Milnacipran</b>	2 x 50 mg	2 x 100 mg			

#### 4.5.2.1. Duloksetin

Duloksetin je lijek indiciran za liječenje velikog depresivnog poremećaja, boli kod dijabetičke neuropatije i generaliziranog anksioznog poremećaja. Selektivni je inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina i minimalno djeluje na dopaminske, histaminske i kolinergičke receptore. Smatra se da je antinociceptivno djelovanje duloksetina posljedica pojačane aktivacije silaznih inhibitornih puteva za bol.

Duloksetin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira i bioraspoloživost iznosi 32-80 % ovisno o dobi, pušenju i statusu CYP2D6 enzima čiji je gen podložan polimorfizmu, a preko kojeg se duloksetin metabolizira (uz CYP1A2 enzim). Hrana produljuje vrijeme postizanja vršne koncentracije i malo smanjuje opseg apsorpcije. Duloksetin se u velikoj mjeri (96 %) veže na proteine plazme. Metabolizmom duloksetina nastaju hidrofilni metaboliti koji se pretežito izlučuju urinom. Potreban je oprez kod starijih osoba, bubrežnih i jetrenih bolesnika, a ne preporučuje se primjena kod trudnica i dojilja. Također je potreban i oprez kod osoba koje su CYP2D6 i CYP1A2 spori metabolizatori i onih koji primjenjuju lijekove koji su potentni inhibitori ovih enzima (<https://mediately.co/hr>).



U randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebo kontroliranoj kliničkoj studiji Salehian i suradnika iz 2021. godine, cilj je bio ispitati učinkovitost duloksetina u olakšavanju simptoma kod pacijenata s IBS-D podtipom i učinak na kvalitetu života. Jedna skupina pacijenata dobivala je 135 miligrama spazmolitika mebeverina (dvaput dnevno) s 30 miligrama duloksetina (jednom dnevno) u trajanju od 12 tjedana, dok je druga skupina pacijenata dobivala mebeverin i placebo. Studija je pokazala da je primjena duloksetina uz mebeverin imala povoljan učinak na olakšanje simptoma i QOL tijekom 12 tjedana, a neželjeni učinci su bili izražajni u prva dva tjedna primjene lijeka, no nisu se značajno razlikovali u odnosu na placebo.

U otvorenoj pilot studiji Lewis-Fernández i sur. iz 2016. godine, proučavana je učinkovitost duloksetina u pacijenata koji su uz IBS imali i veliki depresivni poremećaj. Pacijenti su primali terapiju duloksetina 12 tjedana počevši s početnom dozom od 20 miligrama, koja je postepeno povišena na 30 miligrama nakon 2 tjedna i naposljetku na 60 miligrama. Na kraju terapije uočeno je smanjenje abdominalne boli za 56 % u IBS pacijenata, kao i poboljšanje simptoma velikog depresivnog poremećaja. Duloksetin je bio umjereno dobro podnošljiv što bi se moglo pripisati postepenom povećavanju doze.

### **4.5.3. Atipični antipsihotici**

Druga generacija antipsihotika poput kvetiapina i olanzapina, te treća generacija poput aripiprazola i brekspiprazola nazivaju se atipičnim antipsihoticima jer njihova primjena ima manji rizik od ekstrapiramidalnih nuspojava za razliku od tipičnih, starijih antipsihotika te imaju drugačiji farmakodinamski profil. Indicirani su za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i rezistentne depresije. Atipični antipsihotici mogu se primijeniti "off-label" kao dodatna terapija uz TCA ili SNRI za pojačanje analgetskog učinka u liječenju visceralne preosjetljivosti (Sobin i sur., 2017).

Kvetiapin ima kompleksan mehanizam djelovanja vežući se na serotoninske (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>), dopaminske (D<sub>2</sub>), histaminske (H<sub>1</sub>) i adrenergičke ( $\alpha$ <sub>1</sub>,  $\alpha$ <sub>2</sub>) receptore, no glavni analgetski učinak postiže inhibicijom ponovne pohrane noradrenalina (NET inhibicijom). Njegova primjena preporučuje se u nižoj dozi (25-200 miligrama dnevno), ovisno o težini simptoma (bol, poremećaj spavanja, anksioznost). Olanzapin ima pretežito antagonističko djelovanje na 5-HT<sub>2A</sub> i D<sub>2</sub> receptore i može se koristiti kao dodatna terapija u dozi 2,5-10

miligrama dnevno, posebice kod osoba koje uz IBS imaju komorbiditetnu fibromijalgiju (Törnblom i Drossman, 2018).

Kvetiapin ima sedativan učinak i može povećati tjelesnu težinu pacijenata, zbog čega su povoljniji odabir u tom slučaju aripiprazol i brekspiprazol koji imaju dobar učinak i na smanjenje anksioznosti kod IBS pacijenata (Sobin i sur., 2017). Kod primjene atipičnih antipsihotika potreban je oprez zbog nuspojava poput sedacije, ošamućenosti, dislipidemije, povećanja tjelesne težine i pojave hiperglikemije (Drossman i sur., 2018).

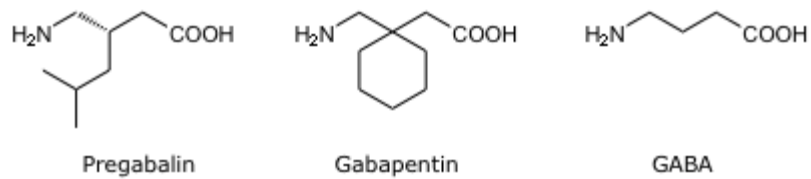
Atipični antipsihotici se i danas primarno smatraju lijekovima za liječenje psihijatrijskih oboljenja, dok antidepresivi imaju primjenu u liječenju i drugih kroničnih stanja koja uključuju bol ili gastrointestinalne simptome. No neprofitna organizacije "Rome Foundation" čija je uloga kreirati dijagnostičke i terapijske pristupe za funkcionalne bolesti crijeva temeljem najnovijih znanstvenih spoznaja, preporučuje antipsihotike kao augmentacijsku terapiju kod refraktornog i bolnog IBS-a (Nulsen i sur., 2021).

#### **4.6. Ostali neuromodulatori (antiepileptici)**

Antiepileptici gabapentin i pregabalin strukturno su slični inhibitornom neurotransmiteru  $\gamma$ -aminobutiričnoj kiselini (GABA), no ne djeluju na njezine receptore (Slika 4). Oba lijeka se vežu s visokim afinitetom na  $\alpha 2\delta$  podjedinice kalcijevih kanala ovisnih o naponu na presinaptičkim membranama neurona, a smatra se da imaju i modulatorno djelovanje na proupalne puteve inhibicijom NF- $\kappa$ B signalizacije. Poremećaj depolarizacije membrane uzrokovane promjenom struje kalcijevih iona, uzrokuje inhibiciju lučenja neurotransmitera poput noradrenalina, serotonina, acetilkolina, supstance P, CGRP-a, glutamata na spinalnoj i supraspinalnoj razini, što utječe na razne signalne puteve, uključujući i širenje bolnih signala. No, smatra se da gabapentinoidi mogu ispoljiti svoje inhibitorne učinke kao  $\alpha 2\delta$  ligandi samo na već senzitiviziranim neuronima u patološkim stanjima poput neuropatije i upale (Gale i Houghton, 2011).

Smanjenje pretjeranog otpuštanja ekscitirajućih neurotransmitera poput glutamata rezultira njihovim antiepileptičkim ali i anksiolitičkim svojstvima, a blokirajući kalcijeve kanale ovisne o naponu u nociceptivnom putu, opravdava njihovu primjenu u neuropatskoj boli.

Premda se gabapentinoidi klasificiraju pod periferne neuromodulatore, oslikavanjem mozga uočeno je da pregabalin može imati i središnje analgetske učinke, smanjujući razine glutamata u insuli, što je povezano sa smanjenjem boli kod fibromijalgije koja je često komorbiditet u IBS pacijenata. Gabapentinoide se preporuča primjenjivati u kliničkim slučajevima kada IBS pacijent pati i od fibromijalgije ili boli trbušnog zida, u dozi 150-600 miligrama dnevno, a učinci se očekuju unutar mjeseca od početka primjene (Drossman i sur., 2018).



**Slika 4.** Kemijska struktura pregabalina i gabapentina, GABA-analoga (izvor: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GABA\\_analogues.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GABA_analogues.png)).

Neke od karakteristika gabapentinoida prikazane su u Tablici 5.

**Tablica 5.** Antiepileptici u IBS terapiji (Fadgyas Stanculete i sur., 2021).

Lijek	Početna doza	Maksimalna doza	Mjere opreza	Nuspojave	Ostalo
Gabapentin	300 mg	600 mg	Bubrežni bolesnici	Sedacija, ošamućenost, ataksija, tremor	IBS-D "Off-label" Antacidi mogu smanjiti bioraspoloživost
Pregabalin	150 mg	450 mg	Bubrežni bolesnici	Sedacija, umor, ataksija, tremor	IBS-D "Off-label"

## *Pregabalin*

Pregabalin je indiciran za liječenje periferne i središnje neuropatske boli u odraslih osoba, kod epilepsije kao dodatna terapija u odraslih osoba s parcijalnim napadajima i generaliziranog anksioznog poremećaja u odraslih osoba (<https://mediately.co/hr>).

Oralna bioraspodjivost pregabalina iznosi  $\geq 90\%$  i neovisna je o dozi. Lijek se brzo apsorbira primijenjen natašte i njegove vršne koncentracije u plazmi postižu se jedan sat nakon primjene. U animalnim studijama uočeno je da pregabalin prolazi krvno-moždanu barijeru, prolazi kroz placentu, prisutan je u mlijeku tijekom laktacije i ne veže se na proteine plazme. Pregabalin se minimalno metabolizira i primarno se izlučuje nepromijenjen bubrežnim putem, stoga je potrebno prilagoditi dozu u bubrežnih bolesnika (<https://mediately.co/hr>).

Podaci o učinku pregabalina na visceralnu bol u IBS pacijenata su limitirani ali sugeriraju da ovaj lijek može smanjiti visceralnu preosjetljivost zbog svojih učinaka na nociceptivne puteve.

U dvostruko slijepoj, placebo-kontroliranoj studiji Saito i sur. iz 2019. godine, pacijenti s različitim podtipovima IBS (koji su imali  $\geq 3$  bolna napadaja mjesečno) nasumično su raspodijeljeni u skupinu koja je primala 225 miligrama pregabalina dva puta dnevno i skupinu koja je primala placebo tijekom 12 tjedana. Promjene su uočene u IBS pacijenata koji su imali pretežito dijareju i nadutost, a kod pacijenata s konstipacijom promjene nisu uočene. IBS pacijenti koji su primjenjivali pregabalin pokazali su manju bol 9.-12. tjedna trajanja studije. 63 % pacijenata liječenih pregabalinom naspram 45 % ispitanika u placebo skupini pokazalo je promjene u percepciji boli prema vizualnoj analognoj skali (raspon 0-100) za procjenu boli za  $\geq 30$  u 12. tjednu trajanja studije. Neurološke nuspojave poput zamagljenog vida, ošamućenosti i pospanosti zabilježene su više u skupini koja je primala pregabalin. Studija je pokazala da pregabalin ima učinak u smanjenju sveukupnih IBS simptoma poput dijareje, nadutosti i abdominalne boli (Saito i sur., 2019).

## *Gabapentin*

Gabapentin je indiciran za liječenje periferne neuropatske boli kao što su postherpetična neuralgija i bolna dijabetička neuropatija, a koristi se i u epilepsiji kao dodatna terapija

parcijalnih napadaja u odraslih i djece starije od 6 godina, odnosno kao monoterapija u odraslih i djece starije od 12 godina (<https://mediately.co/hr>).

Bioraspoloživost gabapentina smanjuje se s povećanjem doze, a hrana i prehrana bogata masnoćama, nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku gabapentina čije vršne koncentracije u plazmi se postižu unutar 2-3h. Gabapentin (kao i pregabalin), ne veže se na proteine plazme, nalazi se u cerebrospinalnom likvoru i izlučuje se u mlijeko tijekom laktacije. Nema zabilježenih kliničkih podataka o metabolizmu gabapentina pa se smatra da ne stupa u interakcije sa drugim lijekovima, osim sa antacidima koji mogu smanjiti bioraspoloživost gabapentina ako se primjenjuju istovremeno. Gabapentin se u potpunosti izlučuje nepromijenjen putem bubrega, stoga je potreban oprez kod bubrežnih bolesnika i starijih osoba (<https://mediately.co/hr>).

Istraživanja su pokazala da gabapentin može djelovati na povišenje razine inhibitornog neurotransmitera GABA-e, te modulira i kalcijeve kanale ovisne o naponu na neuronima, inhibirajući otpuštanje ekscitacijskih neurotransmitera u dorzalnom rogu kralježnične moždine (Lee i sur., 2005).

U kliničkoj studiji Lee i suradnika iz 2005. godine jedna skupina IBS-D pacijenata je 3 dana dobivala 300 miligrama gabapentina, a potom 600 miligrama gabapentina sljedeća 2 dana, dok je druga skupina IBS-D pacijenata dobivala placebo. Cilj studije bio je ispitati učinak gabapentina na senzornu i motoričku funkciju rektuma u IBS-D pacijenata, a rezultati su pokazali da gabapentin povisuje prag za abdominalnu bol, nelagodu i nadutost. Uobičajeno doziranje gabapentina je postepeno, počevši od najmanje doze od 300 miligrama pa sve do maksimalne doze od 3600 miligrama, a doze iznad 1800 miligrama pokazale su analgetske učinke, no pacijenti su uočili nuspojave poput somnolencije i ošamućenosti koje su negativno utjecale na adherenciju. Ipak, ova studija je pokazala da je primjena gabapentina od 200 miligrama tri puta dnevno imala pozitivne učinke na pacijente s rektalnom preosjetljivošću (Lee i sur., 2005).

#### **4.7. Preporuke za primjenu neuromodulatora**

Općenito, za liječenje boli kod IBS-a preporuča se primjena niskih do umjereno visokih doza TCA koje imaju najbolje dokaze i odnos koristi primjene i rizika. Titracijom doze do željene terapijske može se smanjiti opseg nuspojava, što povećava adherenciju pacijenta. TCA su

lijekovi izbora kod pacijenata s IBS-D, koji imaju bol otpornu na periferne neuromodule spazmolitičkog djelovanja.

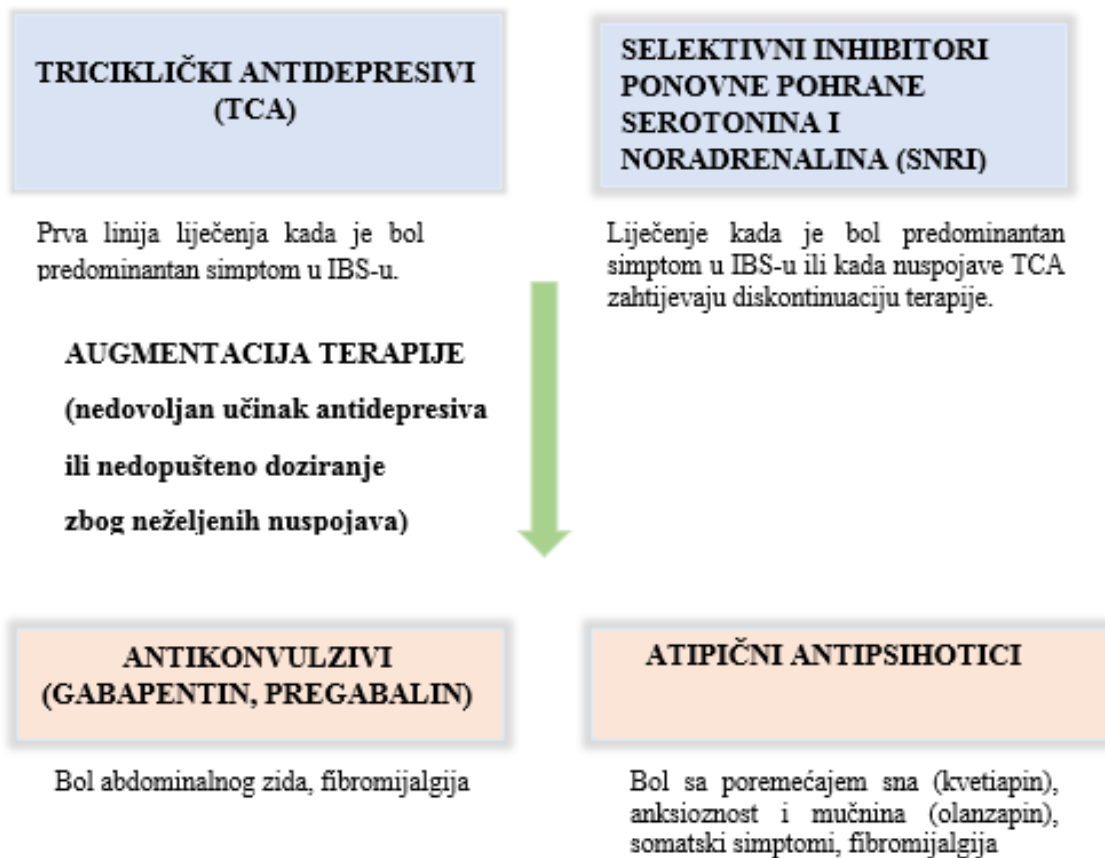
Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) također mogu biti preporučeni u umjesto TCA, no s nešto manje dokaza o učinkovitosti. Titriraju se do svojih uobičajenih doza pretežito kod pacijenata sa IBS-C podtipom, jer u manjoj mjeri uzrokuju konstipaciju.

Pacijent mora biti informiran od strane zdravstvenog djelatnika da je potrebno otprilike 3-4 tjedna da bi došlo do poboljšanja, a nuspojave se smanjuju tijekom drugog tjedna primjene. Terapija se nastavlja 6-12 mjeseci prije postepenog smanjivanja doze kako bi se smanjio rizik od relapsa simptoma. Ako lijek ne dovodi do poboljšanja nakon 4-6 tjedana od početka primjene, potrebno je razmišljati o augmentacijskoj terapiji, povišenju doze istog lijeka ili zamjeni s drugim lijekom drugačijeg profila djelovanja (Drossman i sur., 2018; Fadgyas Stanculete i sur., 2021 ).

Augmentacijska terapija (Slika 5) koristi se kada monoterapija nije uspješna ili uzrokuje nuspojave, a uključuje kombinaciju antidepresiva sa antipsihotikom, antikonvulzivom ili bihevioralnom terapijom. Kombinacijom dvaju lijekova smanjuje se pojedinačna doza svakog lijeka, čime se smanjuje stupanj nuspojava, no opet treba biti na oprezu kod profila nuspojava pojedinog lijeka prilikom kombiniranja.

Kako bi terapija visceralne bolne preosjetljivosti i drugih simptoma IBS-a bila što učinkovitija, važno je stvoriti povjerljiv odnos s pacijentom i pravilno ga informirati o bolesti i djelovanju lijekova za liječenje simptoma. Potrebno je:

- poslušati pacijentovo opisivanje i razumijevanje simptoma IBS-a i identificirati njegove zabrinutosti,
- detaljno, ali jasno objasniti uzroke i razloge nastanka boli i drugih simptoma IBS-a,
- odrediti terapijska rješenja i uključiti pacijenta u najbolji odabir terapije s obzirom na omjer koristi i rizika (nuspojava) pojedinog lijeka,
- omogućiti pacijentu da izrazi svoje dvojbe i zabrinutosti oko primjene lijekova (Drossman i sur., 2018; Fadgyas Stanculete i sur., 2021 ).



**Slika 5.** Shema primjene neuromodulatora u liječenju boli u IBS-u ( Drossman i sur., 2018).

#### 4.8. Potencijalne terapijske mete

Nove potencijalne terapijske mete za liječenje visceralne preosjetljivosti uključuju razne načine smanjenja neuralne aktivnosti i signalizacije iz probavnog sustava u središnji živčani sustav. Mete su uglavnom receptori koji sudjeluju u prijenosu bolnog signala i koji dovode do povećane senzitivacije neurona, a samim time sudjeluju u razvoju visceralne preosjetljivosti. Brojni molekularni medijatori i receptori sudjeluju u visceropercepciji i percepciji/modulaciji boli, a neki koji se istražuju su histaminski (H1) receptor, serotoninski receptori, TRPV1 receptor, tahikininski receptori, opioidni receptori, glutamatni receptori, o naponi-ovisni ionski kanali, receptori aktivirani proteazom (PAR-2), itd. (Farzaei i sur., 2016).

#### 4.8.1. Antagonisti H1 receptora

Ekspresija histaminskih H1 receptora povišene su u crijevnoj mukozi IBS pacijenata. Degranulacijom mastocita oslobađaju se histamin i triptaza, medijatori koji se smatraju sudionicima u aktivaciji visceralnih nociceptivnih puteva (Farzaei i sur., 2016).

Antagonisti histaminskih H1 receptora potencijalno mogu koristiti u liječenju IBS-a, posebice druga generacija koja nema aktivnost u središnjem živčanom sustavu, pa su boljeg sigurnosnog profila. Njihov točan mehanizam djelovanja još se treba potkrijepiti dodatnim studijama, no dosadašnje kliničke studije su ukazale na potencijalnu učinkovitost u smanjenju visceralne preosjetljivosti kod IBS pacijenata (Fabisiak i sur. 2017).

##### *Ketotifen*

Ketotifen strukturno sliči antihistaminicima prve generacije i primjenjuje se oralno u kroničnoj terapiji blage atopične astme u djece zbog svojeg inhibitornog učinka na proupalne medijatore, a topikalno može se koristiti u OTC režimu kao oftalmička otopina za privremenu prevenciju svrbeža očiju kod alergijskog konjuktivitisa (<https://go.drugbank.com/>).

Ketotifen je stabilizator mastocita i relativno selektivni nekompetitivni antagonist histaminskih H1 receptora koji su smješteni na mastocitima, neuronima ali i u mišićnom, mukoznom i submukoznom sloju stijenke crijeva. Osim periferno, H1 receptori smješteni su i u mozgu utječući na nocicepciju, lokomotornu aktivnost i apetit (Klooker i sur., 2010).

U kliničkoj studiji Klooker i sur. iz 2010. godine, IBS pacijenti s visceralnom preosjetljivošću dobivali su ketotifen ili placebo tijekom 8 tjedana, pri čemu je praćeno stanje simptoma i kvalitete života pacijenata, broj mastocita i otpuštanje histamina i triptaze. Pacijenti su primali terapiju tijekom dva tjedna dvaput dnevno po 2 miligrama, zatim dvaput dnevno po 4 miligrama tijekom 4 tjedna i naposljetku dvaput dnevno po 6 miligrama posljednja 4 tjedna. Na kraju studije uočena je smanjena visceralna preosjetljivost kod pacijenata, olakšanje simptoma i poboljšana kvaliteta života, no broj mastocita i otpuštanje histamina i triptaze nije bilo promijenjeno, što ukazuje na potencijalno dominantan mehanizam djelovanja ketotifena putem H1 receptora. No u kliničkoj studiji Wang i sur. iz 2020. godine, praćena je učinkovitost ketotifena (1 mg dnevno tijekom 8 tjedana) u smanjenju visceralne



preosjetljivosti samo kod IBS-D pacijenata, gdje je uočena smanjena aktivnost i broj mastocita u crijevnoj mukozi, posebice u završnom dijelu tankog crijeva. Zaključno s time smatra se da ketotifen ipak ima učinak na smanjenje visceralne preosjetljivosti, posebice kod IBS-D pacijenata putem djelovanja na aktivnost mastocita.

Ketotifen se relativno brzo apsorbira, no oralna bioraspoloživost lijeka je ~50 % zbog ekstenzivnog metabolizma tijekom prvog prolaska kroz jetru. U relativno velikom postotku veže se na proteine plazme (~75 %) i metabolizira intenzivno u 3 hidrofilna metabolita koja čine 60 % izlučenog lijeka u urinu, a manje od 1 % lijeka izlučuje se nepromijenjeno. Ako dođe do predoziranja ketotifenom, potrebna je lavaža želuca ili primjena aktivnog ugljena, a simptomi predoziranja su sedacija, konfuzija, tahikardija, konvulzija (<https://go.drugbank.com/>).

Ketotifen ima središnje učinke slične učincima antihistaminika prve generacije. Nakon oralne primjene, može uzrokovati neželjene učinke poput ošamućenosti i umora, no ti učinci su navodno blaži nego kod antihistaminika prve generacije i postepeno se smanjuju nakon dugotrajnije primjene. Osim ošamućenosti i umora, uočene su nuspojave poput suhih usta, mučnine i pruritusa. Potreban je oprez kod primjene ketotifena u osoba koji upravljaju vozilima te koji koriste depresore središnjeg živčanog sustava (Wang i sur., 2020).

### *Ebastin*

Ebastin je indiciran za liječenje alergijskog rinitisa i kronične idiopatske urtikarije, a manje studije ukazuju i na moguću učinkovitost primjene kod hladne urtikarije, atopijske astme, uboda komaraca i prehlade (u kombinaciji sa pseudoefedrinom).

Po mehanizmu djelovanja, ebastin je antagonist histaminskih H1 receptora druge generacije koji ne prolazi krvno-moždanu barijeru i stoga ne stvara psihomotorne/kognitivne poremećaje i nema sedativni učinak. Nuspojave su rijetke i uključuju glavobolju, proljev, konstipaciju, asteniju i želučanu intoleranciju.

Ebastin se može primjenjivati jednom dnevno neovisno o obroku, prilikom čega dolazi do ekstenzivnog metabolizma tijekom prvog prolaska lijeka kroz jetru, putem CYP 3A4 enzima u aktivni metabolit, karboksilnu kiselinu karebastin (Wouters i sur., 2016; Fabisiak i sur. 2017).

U randomiziranoj placebo-kontroliranoj kliničkoj studiji Wouters i sur. iz 2016. godine, proučavana je uloga TRPV1 nociceptora u visceralnoj preosjetljivosti u IBS pacijenata i ispitivano je može li ebastin utjecati na senzitivaciju TRPV1 receptora putem histamina i smanjiti simptome IBS-a. Tijekom 12 tjedana jedna skupina IBS pacijenata dobivala je 20 miligrama ebastina, dok je druga skupina dobivala placebo. Ebastin je smanjio abdominalnu bol i olakšao druge simptome IBS-a, djelujući na smanjenje visceralne preosjetljivosti.

#### 4.8.2. TRPV1

TRPV1 (engl. *transient receptor potential vanilloid type-1*) receptori su tzv. "kapsaicinski receptori" jer se aktiviraju, osim povišenim termalnim podražajem i kapsaicinom, alkaloidom iz ljutih papričica. Ovi receptori važni su u perifernoj nocicepciji i upalnoj hiperalgeziji. TRPV1 aktivacija je posredovana raznim medijatorima poput histamina, serotonina, proteaza, ATP-a, bradikinina i prostaglandina. Aktivacija TRPV1 dovodi do ulaska kalcijevih iona u nociceptivne aferentne neurone što dovodi do depolarizacije membrane neurona i otpuštanja pronociceptivnih medijatora CGRP i supstance P aktivirajući uzlazni put nocicepcije (Szymaszkiwicz i sur., 2020).

No, ponavljano i/ili dugotrajno povećanje intracelularne koncentracije kalcijevih iona dovodi do desenzitizacije TRPV1 receptora, posljedično dovodi do antinociceptivnog učinka. U uzorcima kolona IBS pacijenata uočena je povećana aktivnost TRPV1 receptora, koja je korelirala s abdominalnom boli, posebice kod IBS-D pacijenata (Sadeghi i sur., 2018).

U studiji na animalnom modelu IBS-a Szymaszkiwicz i suradnika iz 2020. godine, proučavana je učinkovitost palvanila (analog kapsaicina), brzo desenzitizirajućeg agonista TRPV1 receptora, u liječenju visceralne boli. Palvanil je ublažio bolne odgovore, te se pokazao superiornijim u odnosu na kapsaicin, jer je ne samo smanjio visceralnu preosjetljivost, već i utjecao na crijevnu peristaltiku. No, potrebna su daljnja ispitivanja koja bi utvrdila detaljan farmakološki profil potencijalnog novog lijeka.

### **4.8.3. PAR-2**

PAR-2 je receptor spregnut s G-proteinom koji se nalazi u probavnom traktu, posebno u epitelnim stanicama, mastocitima i aferentnim živčanim završecima. Aktivirani PAR-2 receptori igraju važnu ulogu u patogenezi boli i upale, pa su tako u PI-IBS pacijenata uočene povećane razine serinskih proteaza u sluznici i lumenu crijeva, koje aktiviraju PAR receptore. Aktivacijom PAR-2 receptora dolazi do lučenja neuropeptida koji sudjeluju u nastanku visceralne preosjetljivosti, a PAR-2 ima i ulogu u povećanju permeabilnosti crijevnog stijenke (Du i sur., 2019).

Danas se inhibitori serinskih proteaza ispituju kao potencijalne terapijske mete u liječenju visceralne preosjetljivosti kod IBS pacijenata, no postoje razna ograničenja. Proteaze su široko rasprostranjene u ljudskom tijelu, stoga je važno ciljano djelovati na željene proteaze uključene u nastanak visceralne preosjetljivosti kako bi se smanjila pojavnost neželjenih sistemskih nuspojava. Zna se da su inhibitori proteaza lijekovi peptidne strukture koji inače imaju malenu oralnu bioraspoloživost, stoga je važno pronaći pravilan oblik primjene inhibitora proteaza, odnosno osigurati lokalnu dostavu (Decraecker i sur., 2022).

## **4.9. Nefarmakološka terapija**

Osim farmakološke terapije za liječenje simptoma IBS-a, važno je spomenuti i prirodne tvari koje mogu biti imati pozitivno djelovanje na visceralnu preosjetljivost. Razne studije ukazale su na učinkovitost prirodnih tvari, poput kurkumina, berberina i mentola u smanjenju percepcije visceralne boli, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnili molekularni mehanizmi te utvrdila učinkovitost i sigurnost u kliničkim studijama. Osim prirodnih molekula, raste zanimanje za probioticima, posebice probiotičkim mješavinama s više raznih sojeva bakterija, koji su u nekim kliničkim studijama pokazali djelovanje na abdominalne simptome i poboljšanje kvalitete života pacijenata (Farzaei i sur., 2016).

#### 4.9.1. Berberin

Berberin je glavni alkaloid izoliran iz korijena (*Rhizoma coptidis ili Coptidis rhizome*) biljke *Coptis chinensis* (huanglian) i kore *Rhizoma coptidis*, biljke koja se primjenjuje za liječenje različitih bolesti u tradicionalnoj kineskoj medicini. Berberin je poznat po svom protuupalnom, antimikrobnom, protutumorskom, antidijabetičkom i antiaritmičkom djelovanju. U mnogim studijama se ispitalo može li terapija berberinom smanjiti progresiju visceralne preosjetljivosti u IBS pacijenata. Dušik-II oksid (NO) ključan je neurotransmiter u crijevnim inhibitornim neuronima mijenteričkog plexusa kao i intracelularni glasnik u središnjem živčanom sustavu. U istraživanju Tang i sur. iz 2013. godine na štakorima ispitan je mehanizam antinociceptivnog djelovanja berberina na visceralnu preosjetljivost. Budući da je inhibitor NO sintaze aminogvanidin značajno smanjio protektivan učinak berberina, pretpostavljeno je da berberin smanjuje visceralnu preosjetljivost putem NO na razini mijenteričkog plexusa i glatkih mišića crijeva (Tang i sur., 2013).

Mnoge studije pokazuju da crijevna mikrobiota ima utjecaj na mikrogliju koja ima ključnu ulogu u interakciji mozga sa imunskim sustavom. Aktivacija mikroglije u dorzalnom lumbalnom dijelu kralježnične moždine uzrokovana je disregulacijom osi mikrobiota-crijeva-mozak i povezana je s visceralnom preosjetljivosti u IBS-u. Zbog slabije oralne biorasploživosti, berberin u crijevima može utjecati na promijenjen sastav, funkciju i metabolite mikrobiote poput kratkolančanih masnih kiselina (engl. *short-chain fatty aminoacids*, krat. SCFA), koje imaju pozitivan utjecaj na morfološke parametre mikroglije. Berberin je utjecao na povećanje broja bakterija *Eubacterium*, *Lachnospirillum*, *Akkermansia* i *Bifidobacterium* koje prvenstveno stvaraju SCFA, čime je smanjena aktivacija mikroglije i smanjena visceralna preosjetljivost (Zhang i sur., 2021).

Berberin može djelovati putem opioidnog sustava koji je uključen u kontrolu signalizacije boli, te pozitivno utjecati na ekspresiju opioidnih receptora nakon intraperitonealne primjene. U animalnim studijama berberin je putem opioidnog sustava pozitivno djelovao na motilitet crijeva i visceralnu bol, posebice kod IBS-D podtipa (Chen i sur., 2015).

Berberin je u animalnim studijama smanjio i ekspresiju faktora rasta moždanog porijekla BDNF (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF). Na periferiji BDNF sudjeluje u crijevnoj upali, visceralnoj preosjetljivosti i povećanom crijevnom motilitetu (Yu i sur., 2019).

Premda je većina pretkliničkih istraživanja ukazala na veliki potencijal berberina u terapiji visceralne preosjetljivosti kod IBS-a, sugerirajući različite mehanizme djelovanja u pozadini, potrebna su klinička istraživanja kako bi se potvrdila učinkovitost, utvrdile potrebne doze i intervali doziranja te ispitao sigurnosni profil.

#### 4.9.2. Ulje paprene metvice

Paprena metvica (*Mentha × piperita L.*) višegodišnja je cvjetajuća biljka koja raste u Europi i Sjevernoj Americi. Njezina medicinska primjena datira od drevnog Egipta, Grčke i Rima gdje se koristila za razna gastrointestinalna oboljenja, između ostalog. Ulje se dobiva parnom destilacijom svježih listova biljke. Glavni aktivni metabolit ulja paprene metvice je mentol koji je u istraživanjima pokazao antibakterijske, antifungalne i protuupalne učinke kao i moguće središnje učinke na raspoloženje. Europska agencija za lijekove (engl. *European medicines agency*, EMA) odobrila je upotrebu ulja paprene metvice za smanjenje abdominalnih spazama, nadutosti i boli kod pacijenata s IBS-om, ali i drugih funkcionalnih poremećaja gastrointestinalnog sustava zbog izraženog spazmolitičkog djelovanja. Uobičajena doza ulja paprene metvice za simptome IBS-a je 540 miligrama dnevno, a vrlo blage nuspojave mogu biti žgaravica, suha usta i mučnina (Chumpitazi i sur., 2018).

Spazmolitički učinak na cirkularne glatke mišiće crijeva posljedica je blokade kalcijevih kanala i smanjenja unutarstanične koncentracije  $Ca^{2+}$  (Amato i sur. 2014).

Mentol iz ulja paprene metvice putem aktivacije TRPM8 (engl. *transient receptor potential ion channel melastatin subtype 8*) receptora desenzitizira TRPV1 receptore uključene u nastanak visceralne boli. Mentol djeluje i agonistički na  $\kappa$ -opioidne receptore i antagonistički na serotoninse receptore, što također može doprinijeti analgetskom djelovanju.

Potrebne su farmakokinetičke studije na ljudima kako bi se utvrdila optimalna doza i formulacija za primjenu ulja paprene metvice.

Budući da je visceralna preosjetljivost povezana i s promjenama u mikrobiomu, stvorena je formula u kojoj se kombiniraju eterično ulje paprene metvice i ulje kima pod nazivom Menthacarin® koja inhibira rast gljivica i bakterija u crijevima, pa time smanjuje visceralnu preosjetljivost potencijalno uzrokovanu promjenama u mikrobiomu (Botschuijver i sur., 2018).

### 4.9.3. Kurkumin

Kurkumin je lipofilni polifenol ekstrahiran iz gomolja kurkume *Curcuma longa L.* koji se najčešće koristi u Aziji kao začín, ali i kao prehrambeno bojilo. Brojne studije ukazale su na njegove pozitivne učinke u gastrointestinalnim, kardiovaskularnim i neurološkim poremećajima, šećernoj bolesti, a ispituje se i antitumorsko djelovanje. Oralna primjena kurkumina rezultira smanjenom sistemskom bioraspoloživošću zbog slabe apsorpcije u gastrointestinalnom traktu. Usprkos tome, široko farmakološko djelovanje kurkumina povezuje se s djelovanjem na crijevnu mikrobiotu (Scazzocchio i sur., 2020).

U animalnim i humanim studijama kurkumin je pokazao antinociceptivno i protuupalno djelovanje. Smatra se da može smanjiti osjetljivost aferentnih crijevnih neurona putem blokade TRPV1 receptora (Zhi i sur., 2013).

U istraživanju na štakorskom modelu IBS-a Yu i sur. iz 2015. godine, ispitivano je djelovanje kurkumina na os mozak-crijeva. Rezultati su pokazali da štakori s IBS-om pokazuju i depresivna i anksiozna ponašanja te promijenjenu funkciju 5-HT-pCREB-BDNF signalnog puta u hipokampusu i kolonu. Pokazano je da su depresivna i anksiozna ponašanja kod IBS štakora povezana sa sniženom razinom 5-HT, BDNF i pCREB (engl. *phosphorylated cAMP response element-binding protein*) u hipokampusu, no nađena je povišena razina tih tvari u kolonu, što se povezuje s visceralnom preosjetljivosti. Primjena kurkumina (40 mg/kg) dovela je do povišenja razine 5-HT, BDNF i pCREB u hipokampusu, a smanjenja u kolonu. Budući da je primjena antagonista 5-HT<sub>1A</sub> receptora spriječila učinke kurkumina, pretpostavljeno je da 5-HT signalizacija preko 5-HT<sub>1A</sub> receptora ima značajnu ulogu na nizvodne učinke koji uključuju promijenjene razine BDNF-a na periferiji i u središnjem živčanom sustavu (Yu i sur., 2015).

### 4.9.4. STW 5

Biljna mješavina STW 5 (Iberogast<sup>®</sup>) je standardni biljni pripravak koji čine 9 različitih ekstrakata iz gorke ognjice (*Iberis amara*) korijena anđelike (*Archangelica officinalis*), cvijeta kamilice (*Chamomilla recutita*), ploda kima (*Carum carvi*), ploda sikavice (*Silybum marianum*), lista matičnjaka (*Melissa officinalis*), lista paprene metvice (*Mentha x piperita*), zeleni rosopasa običnog (*Chelidonium majus*) i korijena sladića (*Glycyrrhiza glabra*).

Učinkovitost STW 5 u IBS-u dokazana je putem mnogih kliničkih studija i uključuje spazmolitičko/tonizirajuće djelovanje na crijevne glatke mišiće, smanjenje boli zbog smanjenja aferentne enteričke signalizacije, protuupalni učinak, smanjenje crijevne permeabilnosti i djelovanje na mikrobiom.

Smatra se da STW 5 mijenja visceralnu osjetljivost putem mnogobrojnih mehanizama. In vitro studije pokazale su da fitokemijske komponente STW 5 djeluju na serotoninске (5-HT<sub>3</sub> i 5-HT<sub>4</sub>), muskarinske (M<sub>3</sub>) i opioidne receptore. U in vivo i ex vivo studijama osjetljivost aferentnog mezenteričkog neurona uzrokovana mehaničkim rastezanjem i kemijskim podražajem serotoninom i bradikininom smanjena je primjenom STW 5.

U istraživanju Khalila i suradnika iz 2020. godine na animalnom modelu IBS-a, proučavano je djelovanje STW 5 na TRPV1 i TRPA1 receptore koji se senzitiviraju mehaničkim i kemijskim podražajima te imaju važnu ulogu u visceralnoj preosjetljivosti. TRPV1 i TRPA1 su u bliskoj interakciji jer (de)senzitivacija jednog od receptora utječe na drugi. Moguće je da STW 5 diferencijalnom funkcionalnom inhibicijom TRPV1 i TRPA1 receptora olakšava simptome abdominalne boli u IBS pacijenata, što se potvrdilo i u kliničkim studijama (Khalil i sur., 2020).

U 30-50 % IBS pacijenata uočeno je olakšanje abdominalne boli nakon 28 dana primjene STW 5. Protuupalni učinak STW 5 također ima blagotvoran učinak na visceralnu osjetljivost jer je ona dokazano povezana s otpuštanjem raznih proupalnih medijatora uslijed crijevne infekcije (tzv. PI-IBS). STW 5 smanjuje razine proupalnih medijatora (TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ , prostaglandin E<sub>3</sub>) na razini probavnog sustava (Allescher i sur., 2020).

#### **4.9.5. Probiotici**

Prebiotici su izvor nutrijenata potrebnih za razvoj i normalno funkcioniranje komenzalnih bakterija (tzv. "dobrih" bakterija) u probavnom sustavu. Probiotici stvaraju enzime pomoću kojih razgrađuju vlakna i ugljikohidrate, a između ostalog i tvari koje čovjek ne može metabolizirati, te stvaraju kratkolančane masne kiseline poput mliječne i octene kiseline. Ti metaboliti snižavaju pH u lumenu crijeva sprječavajući rast patogenih mikroorganizama.

Pojedini probiotički sojevi djeluju povoljno na epitelnu barijeru crijeva, moduliraju imunosni sustav u crijevima i imaju neuromodulatorni učinak što utječe na stvaranje serotonina, GABA,

noradrenalina, dopamina i acetilkolina. Probiotička mješavina VSL#3® dostupna je na tržištu, a ispitivano je njeno djelovanje na visceralnu osjetljivost u IBS-u (Aziz i sur., 2021).

VSL#3® je probiotička mješavina 8 različitih živih bakterijskih sojeva: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus Casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium Infantis* i *Streptococcus thermophilus*. U raznim kliničkim studijama kod pacijenata s IBS-om, posebice kod IBS-D podtipa, zabilježeno je poboljšanje simptoma poput nadutosti, flatulencije i abdominalne boli primjenom VSL#3® probiotičke mješavine. Osim kod IBS-D, VSL#3® ima pozitivan učinak i na želučani ulkus, enteritis s dijarejom, ulcerozni kolitis, a koristi se i u stanjima dijareje uzrokovane antibioticima. VSL#3®, sastavom dobrih bakterija, uravnotežuje sastav mikrobiote i regulira ekspresiju citokina povezanu s reakcijama imunskog sustava. Kod primjene VSL#3® probiotika zabilježene su blage probavne nuspojave, od kojih je najprevalentnija flatulencija (Cheng i sur., 2020).

Li i sur. (2019) ispitivali su utjecaj VSL#3® na visceralnu preosjetljivost na animalnom modelu IBS-a. Budući da je dokazana važnost mastocita, TRPV1 i PAR-2 receptora u visceralnoj preosjetljivosti kod IBS-a, cilj je bio ispitati promjene na razini tih stanica i receptora. PAR-2 receptori senzitiviraju se medijatorima otpuštenima iz mastocita, a oni povećavaju aktivnosti TRPV1 receptora te potiču otpuštanje pronociceptivnih neuropeptida supstance P i CGRP. VSL #3 je u visceralno preosjetljivih štakora smanjio broj mastocita i i ekspresiju PAR-2 i TRPV1 receptora, što se smatra mehanizmom njegovog pozitivnog učinka na visceralnu preosjetljivost (Li i sur., 2019).

VSL#3® probiotička mješavina pokazuje modulirajući učinak na serotonergički sustav i smanjuje permeabilnost crijevne epitelne barijere povećavajući stvaranje čvrstih veza koje "učvršćuju" stanice crijevnog epitela. U randomiziranim kliničkim studijama za poboljšanje IBS simptoma, odnosno smanjenje nelagode i boli, bilo je potrebno barem 6 tjedana primjene probiotika (Pusceddu i Gareau, 2018).



## 5. ZAKLJUČAK

IBS je kronično polisimptomatsko stanje koje zahvaća velik dio odrasle populacije te ima značajan utjecaj na živote pacijenata i na zdravstveni sustav. Pacijenti često prijavljuju lošu kvalitetu života i visoku razinu smanjene funkcionalnosti zbog različitih kroničnih simptoma.

Danas se sve veći naglasak stavlja na važnu etiološku komponentu IBS-a, a to je visceralna preosjetljivost. Smatra se da do visceralne preosjetljivosti dolazi uslijed disfunkcije osi crijeva-mozak, no točni mehanizmi nisu još do kraja istraženi. Dolazi do promjena u signalizaciji osjetnih neurona koji inerviraju gastrointestinalni trakt, odnosno do hiperaktivnosti uzlaznog nociceptivnog puta, a smanjenja kontrolnih mehanizama silaznim nociceptivnim putevima.

Pravilan pristup liječenju pacijenta uključuje promjenu životnih navika, izbjegavanje stresnih okidača, prilagodbu prehrane te farmakoterapiju i druge nefarmakološke metode liječenja.

Za farmakološko liječenje visceralne preosjetljivosti i boli mogu se koristiti periferni neuromodulatori, koji osim što smanjuju kontrakciju crijevnih mišića, mogu djelovati i na smanjenje podražljivosti osjetnih neurona koji provode (bolni) signal prema mozgu. U središtu istraživanja sve se više nalaze središnji neuromodulatori koji imaju prvenstveno učinak na bol i nadutost, a manje na crijevni motilitet. Središnji neuromodulatori su triciklički antidepresivi, lijekovi koji inhibiraju serotoninske i noradrenaliske transportere, kao i atipični antipsihotici.

Brojna pretklinička istraživanja na animalnim modelima IBS-a predlažu mehanizme djelovanja neuromodulatora na visceralnu preosjetljivost. Kliničke studije na pacijentima s IBS-om potvrđuju korist primjene, posebice kada postoje komorbiditeti kao što su fibromialgija, depresija ili kronični anksiozni poremećaji. Prilikom odabira i uvođenja neuromodulatora u terapiju, potrebno je procijeniti korist primjene u odnosu na potencijalne rizike, odnosno individualizirati terapiju s obzirom na potrebe pacijenta.

Prirodne tvari, poput kurkumina, berberina i ulja paprene metvice pokazuju učinkovitost kod visceralne preosjetljivosti i u pretkliničkim i kliničkim istraživanjima. Sve je više dokaza o važnosti probiotika u terapiji simptoma IBS-a, sa sve važnijom ulogom određenih probiotičkih sojeva u djelovanju na visceralnu preosjetljivost.

Liječenje kompleksnog stanja kao što je IBS, vrlo često praćenog psihijatrijskim komorbiditetima, podrazumijeva multidisciplinarni tim stručnjaka koji čine liječnici različitih specijalnosti, farmaceuti, nutricionisti, psiholozi, koji će svaki u području svoje ekspertize doprinjeti odabiru optimalne individualizirane terapije za svakog pacijenta.

Neodgovarajuće liječena visceralna preosjetljivost i povezana bol negativno utječu na kvalitetu života pacijenta, nose određeni stupanj smanjene funkcionalnosti te zahtijevaju odgovarajuće liječenje. S obzirom na ograničenost aktualnih terapijskih opcija, neophodno je bolje poznavanje patogeneze i patofiziologije visceralne preosjetljivosti i disfunkcije osi crijeva-mozak, čime bi se prepoznale i farmakološki iskoristile nove mete djelovaje lijekova novih generacija.

## 6. LITERATURA

Allescher HD, Burgell R, Malferttheiner P, Mearin F. Multi-target Treatment for Irritable Bowel Syndrome with STW 5: Pharmacological Modes of Action. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2020, 29(2), 227-233.

Amato A, Liotta R, Mule F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: analysis of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740, 295-301.

Amitriptilin Sandoz 25 mg filmom obložene tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka, 2023., <https://mediately.co/hr/drugs/N3XSGFdpP0cSRDwl0e3LSCub8zQ/amitriptilin-sandoz-25-mg-filmom-oblozene-tablete>, pristupljeno 24.07.2023.

Aziz MNM, Kumar J, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA, Mokhtar NM. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients*, 2021, 13(9), 3061.

Bayrer JR, Castro J, Venkataraman A, Touhara KK, Rossen ND, Morrie RD, Maddern J, Hendry A, Braverman KN, Garcia-Caraballo S, Schober G, Brizuela M, Castro Navarro FM, Bueno-Silva C, Ingraham HA, Brierley SM, Julius D. Gut enterochromaffin cells drive visceral pain and anxiety. *Nature*, 2023, 616(7955), 137-142.

Botschuijver S, Welting O, Levin E, Maria-Ferreira D, Koch E, Montijn RC, Seppen J, Hakvoort TBM, Schuren FHJ, de Jonge WJ, van den Wijngaard RM. Reversal of visceral hypersensitivity in rat by Menthacarin® , a proprietary combination of essential oils from peppermint and caraway, coincides with mycobiome modulation. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(6), e13299.

Brierley SM, Grundy L, Castro J, Harrington AM, Hannig G, Camilleri M. Guanylate cyclase-C agonists as peripherally acting treatments of chronic visceral pain. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(2), 110-122.

Buhner S, Braak B, Li Q, Kugler EM, Klooker T, Wouters M, Donovan J, Vignali S, Mazzuoli-Weber G, Grundy D, Boeckxstaens G, Schemann M. Neuronal activation by

mucosal biopsy supernatants from irritable bowel syndrome patients is linked to visceral sensitivity. *Exp Physiol*, 2014, 99(10), 1299-1311.

Buscopan 10 mg obložene tablete – Sažetak opisa svojstava lijeka, 2023., <https://mediately.co/hr/drugs/MuV6WvYIoOjTI3NCTAvQolxQj8Q/buscopan-10-mg-oblozene-tablete>, pristupljeno 21.07. 2023.

Chen C, Lu M, Pan Q, Fichna J, Zheng L, Wang K, Yu Z, Li Y, Li K, Song A, Liu Z, Song Z, Kreis M. Berberine Improves Intestinal Motility and Visceral Pain in the Mouse Models Mimicking Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D) Symptoms in an Opioid-Receptor Dependent Manner. *PLoS One*, 2015, 10(12), e0145556.

Chen L, Ilham SJ, Feng B. Pharmacological Approach for Managing Pain in Irritable Bowel Syndrome: A Review Article. *Anesth Pain Med*, 2017, 7(2), e42747.

Cheng FS, Pan D, Chang B, Jiang M, Sang LX. Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World J Clin Cases*, 2020, 8(8), 1361-1384.

Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Fitch DA, Baird MJ, Schneier HA, Johnston JM. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11), 1702-1712.

Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(6), 738-752.

Clavé P, Acalovschi M, Triantafillidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, Tack J; OBIS Study Investigators. 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(4), 432-442.

Clavé P, Tack J. Efficacy of otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a pooled analysis. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017, 10(3), 311-322.

Constella 290 mikrograma tvrde kapsule – Sažetak opisa svojstava lijeka, 2023., <https://mediately.co/hr/drugs/Qvs0jc2E9Xqp6DodNJ5IUqjbZN8/constella-290-mikrograma-tvrde-kapsule#pdfs>, pristupljeno 17.07.2023.

Corsetti M, Forestier S, Jiménez M. Hyoscine butylbromide mode of action on bowel motility: From pharmacology to clinical practice. *Neurogastroenterol Motil*, 2023, 35(4), e14451.

Decraecker L, Boeckxstaens G, Denadai-Souza A. Inhibition of Serine Proteases as a Novel Therapeutic Strategy for Abdominal Pain in IBS. *Front Physiol*, 2022, 13, 880422.

Deiteren A, de Wit A, van der Linden L, De Man JG, Pelckmans PA, De Winter BY. Irritable bowel syndrome and visceral hypersensitivity: risk factors and pathophysiological mechanisms. *Acta Gastroenterol Belg*, 2016, 79(1), 29-38.

De Palma G, Reed DE, Bercik P. Diet-microbial cross-talk underlying increased visceral perception. *Gut Microbes*, 2023, 15(1), 2166780.

Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*, 2018, 154(4), 1140-1171.

Du L, Long Y, Kim JJ, Chen B, Zhu Y, Dai N. Protease Activated Receptor-2 Induces Immune Activation and Visceral Hypersensitivity in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome Mice. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(3), 729-739.

Duloksetin Pliva 30 mg želučanootporne tvrde kapsule – Sažetak opisa svojstava, 2023., <https://mediately.co/hr/drugs/VDwZFtcOE48DBKxuUgOCNay7UYx/duloksetin-pliva-30-mg-zelucanootporne-tvrde-kapsule>, pristupljeno 26.07. 2023.

Fabisiak A, Włodarczyk J, Fabisiak N, Storr M, Fichna J. Targeting Histamine Receptors in Irritable Bowel Syndrome: A Critical Appraisal. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(3), 341-348.

Fadgyas Stanculete M, Dumitrascu DL, Drossman D. Neuromodulators in the Brain-Gut Axis: their Role in the Therapy of the Irritable Bowel Syndrome. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2021, 30(4), 517-525.

Farmer AD, Wood E, Ruffle JK. An approach to the care of patients with irritable bowel syndrome. *CMAJ*, 2020, 192(11), E275-E282.

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

Grabauskas G, Wu X, Gao J, Li JY, Turgeon DK, Owyang C. Prostaglandin E2, Produced by Mast Cells in Colon Tissues From Patients With Irritable Bowel Syndrome, Contributes to Visceral Hypersensitivity in Mice. *Gastroenterology*, 2020, 158(8), 2195-2207.

Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC. Stress-Induced Chronic Visceral Pain of Gastrointestinal Origin. *Front Syst Neurosci*, 2017, 11, 86.

Grundy L, Erickson A, Brierley SM. Visceral Pain. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81, 261-284.

Hasler WL, Grabauskas G, Singh P, Owyang C. Mast cell mediation of visceral sensation and permeability in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, 34(7), e14339.

Imipramine, 2023., <https://go.drugbank.com/drugs/DB00458>, pristupljeno 26.07. 2023.

Johnson AC, Tran L, Greenwood-Van Meerveld B. Knockdown of corticotropin-releasing factor in the central amygdala reverses persistent viscerosomatic hyperalgesia. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(3), e517.

Katena 300 mg kapsule – Sažetak opisa svojstava lijeka, 2023., <https://mediately.co/hr/drugs/Yx1XOTEGx4abumzTMWfXxZYtEIS/katena-300-mg-kapsule>, pristupljeno 23.07. 2023.

Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM, van Eijk HM, Dekker J, Buurman WA, Masclee AA. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: evidence for involvement of serotonin metabolism--a preliminary study. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(8), 1127-1137.

Ketotifen, 2023., <https://go.drugbank.com/drugs/DB00920>, pristupljeno 29.07.2023.

Khalil M, Zhang Z, Abdel-Aziz H, Rabini S, Ammar RM, Reeh PW, Engel MA. Dual opposing actions of STW 5 on TRP receptors mediate neuronal desensitisation in vitro. *Life Sci*, 2020, 257, 118112.

Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, 2010, 59(9), 1213-1221.

Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Gabapentin reduces rectal mechanosensitivity and increases rectal compliance in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(10), 981-988.

Lewis-Fernández R, Lam P, Lucak S, Galfalvy H, Jackson E, Fried J, Rosario M, de la Cruz AA, Sánchez-Lacay A, Díaz S, Schneier F. An Open-Label Pilot Study of Duloxetine in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Comorbid Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2016, 36(6), 710-715.

Li YJ, Dai C, Jiang M. Mechanisms of Probiotic VSL#3 in a Rat Model of Visceral Hypersensitivity Involves the Mast Cell-PAR2-TRPV1 Pathway. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(5), 1182-1192.

Lin Z, Wang Y, Lin S, Liu D, Mo G, Zhang H, Dou Y. Identification of potential biomarkers for abdominal pain in IBS patients by bioinformatics approach. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1), 48.

Lucarini E, Parisio C, Branca JJV, Segnani C, Ippolito C, Pellegrini C, Antonioli L, Fornai M, Micheli L, Pacini A, Bernardini N, Blandizzi C, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L. Deepening the Mechanisms of Visceral Pain Persistence: An Evaluation of the Gut-Spinal Cord Relationship. *Cells*, 2020, 9(8), 1772.

Mahurkar-Joshi S, Chang L. Epigenetic Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome. *Front Psychiatry*, 2020, 11, 805.

Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med*, 2011, 62, 381-396.

Mayer EA, Gupta A, Kilpatrick LA, Hong JY. Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain*, 2015, 156, S50-S63.

Mayer EA, Ryu HJ, Bhatt RR. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(4), 1451-1465.

Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(2), 102-117.

Mujagic, Zlatan & Jonkers, D. & Ludidi, Samefko & Keszthelyi, Daniel & Hesselink, M. & Kievit, Ruud & Althof, J. & Weerts, Zsa Zsa & Kruimel, Joanna & Van Schooten, Frederik & Masclee, A. Biomarkers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28, 33-33.

Nozu T, Miyagishi S, Ishioh M, Takakusaki K, Okumura T. Imipramine improves visceral sensation and gut barrier in rat models of irritable bowel syndrome. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887, 173565.



Nulsen B, LeBrett W, Drossman DA, Chang L. A survey of gastroenterologists in the United States on the use of central neuromodulators for treating irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(3), 281-291.

Pusceddu MM, Gareau MG. Visceral pain: gut microbiota, a new hope? *J Biomed Sci*, 2018, 25(1), 73.

Pregabalin Genericon 150 mg tvrde kapsule – Sažetak opisa svojstava lijeka, 2023., <https://mediately.co/hr/drugs/Qjm0zLCDCCm7z3dsuMEKCWdyDeS/pregabalin-genericon-150-mg-tvrde-kapsule>, pristupljeno 22.07.2023.

Radkin Honzák. Therapeutic Effect of Amitriptyline in Patients Suffering from Irritable Bowel Syndrome. *Biomed J Sci & Tech Res* 20(2)-2019. BJSTR. MS.ID.003437.

Rao SSC, Xiang X, Yan Y, Rattanakovit K, Patcharatrakul T, Parr R, Ayyala D, Sharma A. Randomised clinical trial: linaclotide vs placebo-a study of bi-directional gut and brain axis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(12), 1332-1341.

Sadeghi M, Erickson A, Castro J, Deiteren A, Harrington AM, Grundy L, Adams DJ, Brierley SM. Contribution of membrane receptor signalling to chronic visceral pain. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 98, 10-23.

Saito YA, Almazar AE, Tilkes KE, Choung RS, Van Norstrand MD, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Randomised clinical trial: pregabalin vs placebo for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(4), 389-397.

Salehian R, Mokhtare M, Ghanbari Jolfaei A, Noorian R. Investigation the Effectiveness of Duloxetine in Quality of Life and Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Adv Biomed Res*, 2021, 10, 14.

Scazzocchio B, Minghetti L, D'Archivio M. Interaction between Gut Microbiota and Curcumin: A New Key of Understanding for the Health Effects of Curcumin. *Nutrients*, 2020, 12(9), 2499.

Shiha MG, Aziz I. Review article: Physical and psychological comorbidities associated with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54, S12-S23.

Shin A, Kashyap PC. Multi-omics for biomarker approaches in the diagnostic evaluation and management of abdominal pain and irritable bowel syndrome: what lies ahead. *Gut Microbes*, 2023, 15(1), 2195792.

Sikandar S, Dickenson AH. Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2012, 6(1), 17-26.

Sobin WH, Heinrich TW, Drossman DA. Central Neuromodulators for Treating Functional GI Disorders: A Primer. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(5), 693-702.

Spasmomen 40 mg filmom obložene tablete - Sažetak opisa svojstava lijeka, 2023., <https://mediately.co/hr/drugs/F7ZjXZTuKdGFssDu8jOzdWdu6za/spasmomen-40-mg-filmom-oblozene-tablete>, pristupljeno 20.07. 2023.

Suganya K, Koo BS. Gut-Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20), 7551.

Szymaszkiewicz A, Włodarczyk J, Wasilewski A, Di Marzo V, Storr M, Fichna J, Zielińska M. Desensitization of transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV1) channel as promising therapy of irritable bowel syndrome: characterization of the action of palvanil in the mouse gastrointestinal tract. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(8), 1357-1364.

Tang QL, Lai ML, Zhong YF, Wang AM, Su JK, Zhang MQ. Antinociceptive effect of berberine on visceral hypersensitivity in rats. *World J Gastroenterol*, 2013, 19, 4582-4589.

Thoua NM, Murray CD, Winchester WJ, Roy AJ, Pitcher MC, Kamm MA, Emmanuel AV. Amitriptyline modifies the visceral hypersensitivity response to acute stress in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(5), 552-560.

Tian S, Zhang H, Chen S, Wu P, Chen M. Global research progress of visceral hypersensitivity and irritable bowel syndrome: bibliometrics and visualized analysis. *Front Pharmacol*, 2023, 14, 1175057.

Törnblom H, Drossman DA. Psychotropics, Antidepressants, and Visceral Analgesics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(12), 58.

Triantafyllidis JK, Malgarinos G. Long-term efficacy and safety of otilonium bromide in the management of irritable bowel syndrome: a literature review. *Clin Exp Gastroenterol*, 2014, 7, 75-82.

van Thiel IAM, de Jonge WJ, Chiu IM, van den Wijngaard RM. Microbiota-neuroimmune cross talk in stress-induced visceral hypersensitivity of the bowel. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(6), G1034-G1041.

Wang J, Wang Y, Zhou H, Gu W, Wang X, Yang J. Clinical efficacy and safety of ketotifen in treating irritable bowel syndrome with diarrhea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(6), 706-712.

Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S, Dooley J, Cibert-Goton V, Alpizar YA, Valdez-Morales EE, Nasser Y, Van Veldhoven PP, Vanbrabant W, Van der Merwe S, Mols R, Ghesquière B, Cirillo C, Kortekaas I, Carmeliet P, Peetermans WE, Vermeire S, Rutgeerts P, Augustijns P, Hellings PW, Belmans A, Vanner S, Bulmer DC, Talavera K, Vanden Berghe P, Liston A, Boeckxstaens GE. Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 2016, 150(4), 875-887.

Yu ZC, Cen YX, Wu BH, Wei C, Xiong F, Li DF, Liu TT, Luo MH, Guo LL, Li YX, Wang LS, Wang JY, Yao J. Berberine prevents stress-induced gut inflammation and visceral hypersensitivity and reduces intestinal motility in rats. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(29), 3956-3971.

Yu Y, Wu S, Li J, Wang R, Xie X, Yu X, Pan J, Xu Y, Zheng L. The effect of curcumin on the brain-gut axis in rat model of irritable bowel syndrome: involvement of 5-HT-dependent signaling. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(1), 47-55.

Zhang JD, Liu J, Zhu SW, Fang Y, Wang B, Jia Q, Hao HF, Kao JY, He QH, Song LJ, Liu F, Zhu BL, Owyang C, Duan LP. Berberine alleviates visceral hypersensitivity in rats by altering gut microbiome and suppressing spinal microglial activation. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(11), 1821-1833.

Zhi L, Dong L, Kong D, Sun B, Sun Q, Grundy D, Zhang G, Rong W. Curcumin acts via transient receptor potential vanilloid-1 receptors to inhibit gut nociception and reverses visceral hyperalgesia. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(6), e429-440.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

### SAŽETAK

Visceralna preosjetljivost je važna komponenta sindroma iritabilnog crijeva, a pogađa 30-60% pacijenata, pretežito mlađe dobi i ženskog spola. Patofiziološka podloga visceralne preosjetljivosti nije još do kraja objašnjena, no smatra se da razni periferni i središnji faktori, poput psihološkog stresa i poremećaja crijevne permeabilnosti, mogu uzrokovati promjenu dvosmjerne signalizacije osi crijeva-mozak i povećanu senzitivaciju perifernog (enteričkog) i središnjeg živčanog sustava. Spazmolitici kao periferni neuromodulatori koriste se za smanjenje spazama i abdominalne boli. Antidepresivi se danas najčešće koriste kao središnji neuromodulatori, a istražuju se i atipični antipsihotici. Ovi lijekovi svojim kompleksnim djelovanjem na serotoninski i druge neurotransmitske sustave djeluju izravno i posredno na neke patofiziološke komponente u podlozi visceralne preosjetljivosti, a posebno su korisni kod pacijenata s psihičkim poremećajima u anamnezi. U raznim studijama, tvari prirodnog porijekla poput berberina i kurkumina, kao i probiotici, pokazuju učinkovitost u smanjenju visceralne preosjetljivosti, što zahtijeva daljnja istraživanja. Istraživanja ukazuju na širok spektar medijatora i receptora uključenih u transmisiju, percepciju i modulaciju bolnih signala porijeklom iz gastrointestinalnog trakta, posebice na razini komunikacije crijeva-mozak, koji se istražuju kao potencijalne nove mete za specifičnije lijekove s neuromodulatornim djelovanjem na visceralnu preosjetljivost.

## **SUMMARY**

Visceral hypersensitivity is an important component of irritable bowel syndrome, and affects 30-60% of patients, mostly younger and female. The pathophysiological basis of visceral hypersensitivity has not yet been fully explained, but it is believed that various peripheral and central factors, such as psychological stress and disorders of intestinal permeability, can cause a change in the bidirectional signaling of the gut-brain axis and increased sensitization of the peripheral (enteric) and central nervous system. Antispasmodics as peripheral neuromodulators are used to reduce spasms and abdominal pain. Today, antidepressants are most often used as central neuromodulators, and atypical antipsychotics are also being investigated. With their complex action on serotonin and other neurotransmitter systems, these drugs act directly and indirectly on some pathophysiological components underlying visceral hypersensitivity, and are especially useful in patients with a history of mental disorders. In various studies, substances of natural origin such as berberine and curcumin, as well as probiotics, show efficacy in reducing visceral hypersensitivity, which requires further research. Research indicates a wide spectrum of mediators and receptors involved in the transmission, perception and modulation of pain signals originating from the gastrointestinal tract, especially at the level of gut-brain communication, which are being investigated as potential new targets for more specific drugs with neuromodulatory effects on visceral hypersensitivity.

## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### TERAPIJA VISCERALNE PREOSJETLJIVOSTI U SINDROMU IRITABILNOG CRIJEVA

Stela Vukoja

#### SAŽETAK

Visceralna preosjetljivost je važna komponenta sindroma iritabilnog crijeva, a pogađa 30-60% pacijenata, pretežito mlađe dobi i ženskog spola. Patofiziološka podloga visceralne preosjetljivosti nije još do kraja objašnjena, no smatra se da razni periferni i središnji faktori, poput psihološkog stresa i poremećaja crijevnne permeabilnosti, mogu uzrokovati promjenu dvosmjerne signalizacije osi crijeva-mozak i povećanu senzitivaciju perifernog (enteričkog) i središnjeg živčanog sustava. Spazmolitici kao periferni neuromodulatori koriste se za smanjenje spazama i abdominalne boli. Antidepresivi se danas najčešće koriste kao središnji neuromodulatori, a istražuju se i atipični antipsihotici. Ovi lijekovi svojim kompleksnim djelovanjem na serotoninski i druge neurotransmitske sustave djeluju izravno i posredno na neke patofiziološke komponente u podlozi visceralne preosjetljivosti, a posebno su korisni kod pacijenata s psihičkim poremećajima u anamnezi. U raznim studijama, tvari prirodnog porijekla poput berberina i kurkumina, kao i probiotici, pokazuju učinkovitost u smanjenju visceralne preosjetljivosti, što zahtijeva daljnja istraživanja. Istraživanja ukazuju na širok spektar medijatora i receptora uključenih u transmisiju, percepciju i modulaciju bolnih signala porijeklom iz gastrointestinalnog trakta, posebice na razini komunikacije crijeva-mozak, koji se istražuju kao potencijalne nove mete za specifičnije lijekove s neuromodulatornim djelovanjem na visceralnu preosjetljivost.

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

Rad sadrži: 55 stranica, 5 grafičkih prikaza, 5 tablica i 79 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: visceralna preosjetljivost, visceralna bol, sindrom iritabilnog crijeva, patofiziologija, farmakoterapija, senzitivacija, crijevni živčani sustav, neuromodulatori, os mozak-crijeva, antidepresivi, psihotropna sredstva, spazmolitici

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

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

**Izv. prof. dr. sc. Sandra Šupraha Goreta**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: kolovoz 2023.

## Basic documentation card

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

Diploma thesis

### THERAPY OF VISCERAL HYPERSENSITIVITY IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME

**Stela Vukoja**

#### SUMMARY

Visceral hypersensitivity is an important component of irritable bowel syndrome, and affects 30-60% of patients, mostly younger and female. The pathophysiological basis of visceral hypersensitivity has not yet been fully explained, but it is believed that various peripheral and central factors, such as psychological stress and disorders of intestinal permeability, can cause a change in the bidirectional signaling of the gut-brain axis and increased sensitization of the peripheral (enteric) and central nervous system. Antispasmodics as peripheral neuromodulators are used to reduce spasms and abdominal pain. Today, antidepressants are most often used as central neuromodulators, and atypical antipsychotics are also being investigated. With their complex action on serotonin and other neurotransmitter systems, these drugs act directly and indirectly on some pathophysiological components underlying visceral hypersensitivity, and are especially useful in patients with a history of mental disorders. In various studies, substances of natural origin such as berberine and curcumin, as well as probiotics, show efficacy in reducing visceral hypersensitivity, which requires further research. Research indicates a wide spectrum of mediators and receptors involved in the transmission, perception and modulation of pain signals originating from the gastrointestinal tract, especially at the level of gut-brain communication, which are being investigated as potential new targets for more specific drugs with neuromodulatory effects on visceral hypersensitivity.

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

Thesis includes: 55 pages, 5 figures, 5 tables and 79 references. Original is in Croatian language.

Keywords: visceral hypersensitivity, visceral pain, irritable bowel syndrome, pathophysiology, pharmacotherapy, sensitization, enteric nervous system, neuromodulators, brain-gut axis, antidepressants, psychotropic agents, spasmolytics

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

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Sandra Šupraha Goreta, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2023.



