Liječenje sindroma iritabilnog crijeva

Rašić, Dušan

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:827099

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dušan Rašić

Liječenje sindroma iritabilnog crijeva

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dušan Rašić

Liječenje sindroma iritabilnog crijeva

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju Kliničke bolnice „Merkur“ pod vodstvom doc. dr. sc. Tajane Filipec Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: doc. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj

SAŽETAK

Naslov: Liječenje sindroma iritabilnog crijeva

Autor: Dušan Rašić

Sindrom iritabilnog crijeva (SIC) heterogeni je poremećaj koji se manifestira abdominalnim bolovima/nelagodom i promjenama u pražnjenju stolice u obliku konstipacije, proljeva ili kombinacije navedenih. Spada u najčešće probavne poremećaje i čest je problem u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti. Iako ne predstavlja životno ugrožavajuće stanje, SIC znatno narušava kvalitetu života i financijski opterećuje zdravstveni sustav. Posljedica je raznih etioloških mehanizama poput poremećaja gastrointestinalnog motiliteta, visceralne preosjetljivosti, te psihosocijalnih i genskih čimbenika. Nije pronađen prikladan dijagnostički biljeg već se dijagnoza sindroma postavlja na temelju kliničke slike i isključenja organske bolesti. Ustanovljeni su jasni dijagnostički kriteriji i algoritmi za početnu procjenu bolesnika koji se prezentira sa simptomima SIC-a. Unatoč pretpostavljenim raznim etiološkim mehanizmima nastanka bolesti, liječenje je ograničeno na ublažavanje simptoma i prevenciju rizičnih čimbenika. Ne postoji jedan lijek koji bi bio pogodan za sve bolesnike, ali dostupne su razne nefarmakološke i farmakološke metode liječenja. Temelj terapije i dalje bi trebao biti dobar odnos liječnika i bolesnika.

Ključne riječi: sindrom iritabilnog crijeva, patogeneza, dijagnostički kriteriji, terapija

SUMMARY

Title: Treatment of irritable bowel syndrome

Author: Dušan Rašić

Irritable bowel syndrome (IBS) is a heterogenous disorder manifested by abdominal pain/discomfort and changes in bowel habits in the form of constipation, diarrhea or both. It is one of the most common gastrointestinal disorders and frequent problem in primary and secondary care. Although not life-threatening, IBS reduces patients' quality of life and imposes a significant economic burden to the healthcare system. Various etiological mechanisms have been proposed as a cause, such as disorder of gastrointestinal motility, visceral hypersensitivity, and psyhosocial and genetic factors. Appropriate diagnostic marker has yet to be found, and diagnosis of syndrome is based on clinical presentation and exclusion of organic disease. Clear diagnostic criteria and algorithms have been established for patients presenting with IBS symptoms. Despite proposed various etiological mechanisms of disorder, treatment is limited to symptom relief and prevention of risk factors. A drug suitable for all patients has not been found, but different non-pharmacological and pharmacological methods are available. Basis of therapy should still be solid physician-patient relationship.

Keywords: irritable bowel syndrome, pathogenesis, diagnostic criteria, treatment

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. EPIDEMIOLOGIJA 3
3. PATOGENEZA 5
3.1. Poremećaji gastrointestinalnog motiliteta 5
3.2. Visceralna preosjetljivost 7
3.3. Poremećaj crijevne barijere 8
3.3.1. Uloga stresa 8
3.3.2. Uloga žuči 9
3.4. Promjene crijevne flore 9
3.4.1. Bakterijsko prerastanje u tankom crijevu 9
3.4.2. Infektivni proljev 10
3.5. Uloga hrane 10
3.6. Psihosocijalni čimbenici 12
3.7. Genetska predispozicija 12
3.8. Upala sluznice 13
4. KLINIČKA OBILJEŽJA 14
4.1. Abdominalna bol 14
4.2. Promjene stolice 14
4.3. Nadutost i flatulencija 15
4.4. Ostali simptomi 15
5. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI 17

6. LIJEČENJE 20
6.1. Nefarmakološko liječenje 20
6.1.1. Dijeta 21
6.1.2. Tjelovježba 22
6.1.3. *Biofeedback* terapija 23
6.1.4. Probiotici 24
6.1.5. Herbalni pripravci 25
6.1.5.1. STW (Iberogast®) 25
6.1.5.2. Standardizirana ili individualizirana kineska herbalna formula 26
6.1.5.3. Tibetanski herbalni pripravak Padma Lax® 27
6.1.5.4. Ulje paprene metvice 27
6.1.6. Psihoterapija 28
6.1.6.1. Hipnoterapija 28
6.1.6.2. Kognitivno-bihevioralna terpija (KBT) 29
6.2. Farmakološko liječenje 30
6.2.1. Abdominalna bol 30
6.2.1.1. Spazmolitici 31
6.2.1.2. Triciklički antidepresivi 32
6.2.1.3. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) 34
6.2.2. Konstipacija 35
6.2.2.1. Osmotski laksativi 36
6.2.2.2. Stimulirajući laksativi 37
6.2.2.3. Lubiproston 38
6.2.2.4. Linaklotid 39

6.2.2.5. Tegaserod 40
6.2.3. Proljev 40
6.2.3.1. Loperamid (Imodium®, Lopedium®, Lordiar®, Seldiar®) 41
6.2.3.2. Kolestiramin 42
6.2.3.3. Alosetron 42
6.2.4. Uloga antibiotika u liječenju SIC-a 43
7. ZAKLJUČAK 45
8. ZAHVALE 46
9. LITERATURA 47
10. ŽIVOTOPIS 57

1. UVOD

U 19. stoljeću William Osler je opisao u mladih osoba s psihičkim smetnjama bolest mukozni kolitis, karakteriziranu pojavom sluzavih stolica poput žablje ikre. Oslerova teorija povezanosti psihičke sa somatskom komponentom prevladavala je gotovo jedno stoljeće, a od 1970.-ih smatra se da u etiologiji glavnu ulogu igra muskularna komponenta te se bolest naziva spastički kolitis. Koncept sindroma iritabilnog crijeva prvi je uveo Brown 1950. godine u časopisu *Rocky Mountain Medical Journal,* međutim, napredak u dijagnostici nije se dogodio sve do 1978. godine kada Adrian Manning izlaže Bristolske kriterije. 1990.-ih povećava se interes za razumijevanjem perifernih i centralnih neuroenteričkih i neuropsiholoških mehanizama uključenih u kontrolu i percepciju crijevnih kretnji i nociceptivnog osjeta, te se opisuju mnogobrojni etiološki faktori.

Danas zlatni standard u dijagnostici sindroma iritabilnog crijeva (SIC) čine Rimski kriteriji, prvi puta obrazloženi na Svjetskom kongresu gastroenterologa 1988. godine u Rimu, revidirani 1999. godine (Rimski kriteriji II) i 2006. godine (Rimski kriteriji III). Rimski kriteriji definiraju SIC kao funkcionalni poremećaj probavnog sustava karakteriziran ponavljajućim abdominalnim bolovima koji se poboljšavaju defekacijom, i promjenama u pražnjenju stolice u obliku konstipacije, proljeva ili kombinacije navedenih. Abdominalna distenzija i nadutost su čest nalaz. Zbog manjka objektivnih testova, dijagnoza sindroma iritabilnog crijeva ostaje temeljena na simptomima. SIC je najčešći poremećaj dijagnosticiran od strane gastroenterologa i značajno pridonosi financijskim troškovima u zdravstvenom sustavu. Može pogoditi jednu od pet osoba u nekom trenutku njihova života, i ima značajan

utjecaj na kvalitetu života i korištenje zdravstvene usluge. Kroz povijest su predloženi mnogobrojni patofiziološki mehanizmi nastanka bolesti, ali danas prevladava biopsihosocijalni model koji kao uzrok bolesti navodi interakciju psiholoških, okolišnih i bihevioralnih čimbenika. Liječenje se temelji na kontroli simptoma nakon pozitivne dijagnoze i isključenja podležeće organske bolesti. Ako se klinička slika ne popravi, daljnje pretrage su potrebne da bi se isključili određeni poremećaji crijevnog motiliteta ili druge bolesti. Psihičke smetnje su često pridružen poremećaj, te je njihova odgovarajuća kontrola često i terapija SIC-a. Simptomatsko liječenje je ograničeno na razdoblje kada bolesnik doživljava simptome, a uključuje nefarmakološko i farmakološko liječenje. Novija otkrića u razumijevanju kompleksne interakcije između probavnog, imunološkog i živčanog sustava su dovela do proširenja terapeutskih mogućnosti za olakšanje boli i poremećenih kretnji crijeva.

2. EPIDEMIOLOGIJA

Simptomi funkcionalnih poremećaja probavnog sustava imaju visoku incidenciju i prevalenciju u općoj populaciji. Prevalencija SIC-a varira među državama i ovisi o korištenim dijagnostičkim kriterijima, a procjenjuje se da iznosi oko 11% u svijetu (2). Prema tri provedene epidemiološke studije, prevalencija SIC-a u kontinentalnoj Hrvatskoj (Zagreb 28%, Bjelovarsko-bilogorska županija 26.52%, Osječko-baranjska županija 29.16%) viša je nego u drugim dijelovima svijeta (3). Nedavna meta-analiza pokazala je umjerenu prevlast osoba ženskog spola, odnosno skupna prevalencija u žena je 14% u usporedbi s 8.9% u muškaraca (2). SIC se pojavljuje u svim dobnim skupinama, uključujući djecu i osobe starije dobi. Međutim, 50% bolesnika kojima je dijagnosticiran SIC navodi pojavu prvih simptoma prije navršenih 35 godina, a prevalencija u osoba starijih od 50 godina je 25% niža u usporedbi s mlađima. Također, ustanovljena je povezanost između SIC-a i nižeg socioekonomskog statusa (4). Povezanost podržava teoriju da su niži prihodi povezani s lošijim ishodima zdravstvene skrbi, nižom kvalitetom života i povišenim brojem životnih stresora. Međutim, u drugoj studiji pretpostavlja se da je viša prevalencija SIC-a povezana s višim socioekonomskim statusom tijekom djetinjstva (5). Oko 30% oboljelih redovito traži liječničku pomoć, a procjenjuje se da je u SAD-u 12% posjeta primarnoj zaštiti i između 30-50% posjeta gastroenterološkoj ambulanti vezano za SIC (6). U dosad objavljenim člancima, direktni zdravstveni troškovi oboljelih od SIC-a u Sjedinjenim Američkim Državama su iznosili, ovisno o kriterijima uključenja, između 1,562$ i 7,547$ godišnje, a indirektni između 791$ i 7,737$ godišnje (7). Kvaliteta života oboljelih od SIC-a mjerena SF-36 upitnikom znatno je niža od kvalitete života zdrave populacije. Psihijatrijski poremećaji, posebice veliki

depresivni poremećaj, anksiozni poremećaj, i somatoformni poremećaji mogu se pojaviti u do 94% oboljelih od SIC-a, a negastrointestinalni i nepsihijatrijski poremećaji koji često dolaze udruženi sa SIC-om su fibromijalgija (49% bolesnika s fibromijalgijom ima SIC), sindrom kroničnog umora (51%), kronična zdjelična bol (50%), i poremećaji temporomandibularnog zgloba (64%) (8).

3. PATOGENEZA

Unatoč visokoj prevalenciji SIC-a, etiologija i patofiziologija nisu jasno utvrđeni. Simptomi i znakovi SIC-a imaju fiziološku podlogu i predloženi su razni mehanizmi nastanka sindroma, poput poremećaja gastrointestinalne pokretljivosti, visceralne preosjetljivosti, aktivacije intestinalne sluznice, povećane intestinalne propusnosti, imunosne reakcije nakon infekcije, osjetljivosti na određenu hranu i alergene, psiholoških faktora koji uključuju stres, anksioznost i depresiju, te raznih drugih, ali ne postoji isključivo jedan fiziološki mehanizam koji bi objasnio simptome. SIC se danas smatra biopsihosocijalnim poremećajem koji je rezultat ispreplitanja triju mehanizama: psiholoških faktora, promjena crijevne pokretljivosti, te povećane osjetljivosti tankog ili debelog crijeva. Novi lijekovi i metode liječenja temelje se na točnom utvrđivanju patofizioloških mehanizama.

3.1. Poremećaji gastrointestinalnog motiliteta

SIC je kompleksan poremećaj povezan s promjenama u motilitetu crijeva. Kod SIC-a u kojem prevladava proljev izraženi su sljedeći nalazi: postprandijalno naglašen crijevni odgovor u obliku pojačanih kontrakcija debelog crijeva, brze i propagirajuće crijevne kontrakcije česte kod SIC-a u kojem prevladava proljev i rijetke kod SIC-a u kojem prevladava konstipacija, ubrzan prolaz sadržaja kroz probavni sustav distalno od jednjaka, i pretjeran motorni odgovor na kolecistokinin. Nasuprot tome, SIC u kojem prevladava konstipacija povezan je s: usporenim prolazom sadržaja distalno od jednjaka, usporenom brzinom pražnjenja uzlaznog i horizontalnog dijela debelog crijeva, i nepravilnim luminalnim

kontrakcijama crijeva (9). Također, na poremećaj crijevnog motiliteta ukazuje i poboljšanje simptoma nakon farmakološke stimulacije crijevnog motiliteta (10).

Kolorektalna distenzija u bolesnika sa SIC-om aktivira prednji cingularni korteks, amigdale i međumozak, ali deaktivira medijalni i lateralni prefrontalni korteks time ukazujući na povezanost simptoma SIC-a i funkcionalnih promjena u neuronalnoj mreži koja se okuplja u amigdalama. Vodeći neurotransmiter odgovoran za patologiju u SIC-u je serotonin (11). Serotonin ima ključnu ulogu u regulaciji gastrointestinalnog motiliteta, sekrecije i osjeta. Važna je signalna molekula čiji se receptori nalaze na enterocitima, glatkim mišićima i enteričnim neuronima, a većina serotonina u čovjekovom tijelu pohranjena je u enterokromafinim stanicama. Serotonin aktivira i intrinzične i ekstrinzične primarne aferentne neurone putem kojih potiče peristaltiku i sekretorne reflekse, te prenosi informacije središnjem živčanom sustavu. Inaktivira se transporterom ponovne pohrane serotonina (SERT) u enterocitima i neuronima (12). Neispravan prijenos signala u enteričkom serotoninergičnom sustavu povezan je sa SIC-om i ostalim funkcionalnim probavnim poremećajima, te s izvanprobavnim smetnjama. U bolesnika sa SIC-om u kojem prevladava konstipacija postprandijalna plazmatska koncentracija serotonina je niska, dok je u bolesnika sa SIC-om u kojem prevladava proljev ona viša od referentnih vrijednosti (13). Coates i sur. (14) pronašli su značajno niži sadržaj serotonina u rektalnoj mukozi u pacijenata sa SIC-om u kojem prevladava konstipacija u usporedbi sa zdravom kontrolom. Također, prijavili su sniženu ekspresiju SERT-a, što ukazuje da je sposobnost epitelnih stanica da sekvestriraju lokalno otpušteni serotonin ugrožena. Deplecija triptofana, prekursora serotonina, uzrokuje visceralnu preosjetljivost i izaziva strah u bolesnika sa SIC-om. Međutim, egzogena aplikacija serotonina pobuđuje i različite druge reakcije te je teško odrediti što je fiziološki relevantno.

3.2. Visceralna preosjetljivost

Uz poremećaje gastrointestinalnog motiliteta, visceralna preosjetljivost je glavni čimbenik u patogenezi SIC-a. U nekoliko studija ustanovljena je abnormalna visceralna percepcija (visceralna preosjetljivost ili visceralna hiperalgezija) u bolesnika oboljelih od SIC-a kojima je učinjena rektosigmoidalna, ilealna i anorektalna balon distenzija. Balon postavljen sigmoidoskopom do 35 cm u zdjelični kolon i napuhan do volumena od 60 ml, uzrokovao je bol u 6% zdravih kontrola kod promjera od 3.8 cm i u 55% bolesnika sa SIC-om kod promjera od 3.4 cm (15). Bolesnici sa SIC-om u kojem prevladava proljev pokazuju niži prag za osjet plinova, stolice, nelagode i urgencije kada su podvrgnuti progresivnoj rektalnoj balon distenziji, a to je praćeno i razvojem pretjerane refleksne kontraktilne aktivnosti u rektumu. Bolesnici sa SIC-om u kojem prevladava konstipacija razvijaju nelagodu pri većim volumenima distenzije nego zdrave kontrole (16, 17).

U SIC-u su normalni ili povećani pragovi boli za somatske podražaje što sugerira da je preosjetljivost u ovih pacijenata ograničena na crijeva (18). Rektalna distenzija u bolesnika sa SIC-om povećava aktivnost moždane kore više nego u zdrave populacije, a povišena osjetljivost pripisuje se psihološkoj sklonosti ranijem prijavljivanju boli i hitnosti prije nego povišenoj neurosenzornoj osjetljivosti (19). Također, drugi faktori mogu pridonositi visceralnoj preosjetljivosti, poput određenih gastrointestinalnih posrednika (serotonin, linini), ili porast ekscitabilnosti kralježnične moždine posljedično aktivaciji N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora (20). Moguća je disfunkcija vagalnog živca u bolesnika sa SIC-om u kojem prevladava konstipacija, te abnormalna simpatička adrenergička funkcija u bolesnika sa SIC-om u kojem prevladava proljev (21).

3.3. Poremećaj crijevne barijere

Jedan od mogućih mehanizama nastanka SIC-a je povećana propusnost intestinalne sluznice i narušenost tijesnih veza (*tight junctions)* što je uzrokovano raznim čimbenicima u bolesnika sa SIC-om. Međuodnosi između luminalnih čimbenika (hrana, crijevna flora), epitelne barijere, i mukoznog imunosnog sustava rezultiraju upalnim podraživanjem aferentnih živaca što se prezentira bolovima u abdomenu. Čimbenici koji su opisani kao okidači promjena intestinalne propusnosti su stres, hrana, žučne kiseline, infekcije i disbioze (22).

3.3.1. Uloga stresa

Gastrointestinalni simptomi u bolesnika sa SIC-om pogoršavaju se kod izloženosti stresu i ovaj fenomen je potvrđen psihometrički. Dosadašnja saznanja pokazala su da je korelacijski koeficijent između opterećenosti stresom i egzacerbacija gastrointestinalnih simptoma visok za bolesnike sa SIC-om u usporedbi sa zdravim kontrolama. Kad su bolesnici sa SIC-om izloženi psihosocijalnom stresu, aktiviraju se probavne kretnje što je potvrđeno manometrijom kolona. Smatra se da nemogućnost bolesnika da se prilagode okolnim promjenama i relativno niska razina aktivacije u njihovom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu igra glavnu ulogu u odgovoru na stres koji je specifičan za bolesnike sa SIC-om (11). U štakora izloženih kroničnom stresu povišeno je izlučivanje kortikosterona koje dovodi do upale sluznice crijeva i posljedično do disfunkcije sluznične barijere (23, 24). Također, kortikotropin-otpuštajući hormon (CRH) značajno pridonosi patološkom stanju SIC-a. Utvrđeno je da se pospješuju probavne kretnje primjenom CRH-a bolesnicima sa SIC-om, a

da CRH-antagonisti suprimiraju stresom potaknut crijevni motilitet. Međutim, izravna povezanost stresa i disfunkcije crijevne sluznice nije potvrđena.

3.3.2. Uloga žuči

Određene žučne kiseline mogu povećati crijevnu propusnost putem fosforilacije receptora epidermoidnog faktora rasta, inducirajući time defosforilaciju okludina (25), ili putem disfunkcije enteričkih neurona (26).

3.4. Promjene crijevne flore

Kompleksnost crijevne mikroflore dovela je do pretpostavke da promjene u njenom sastavu mogu biti povezane s nizom bolesti, uključujući SIC. Crijevna mikroflora se razlikuje u bolesnika sa SIC-om u usporedbi sa zdravom populacijom i varira ovisno o dominantnom simptomu SIC-a (27, 28). Međutim, nisu sve studije potvrdile tu pretpostavku, te nije jasno jesu li promjene rezultat SIC-a ili obrnuto.

3.4.1. Bakterijsko prerastanje u tankom crijevu

Za razliku od debelog crijeva, broj bakterija u tankom crijevu je u fiziološkom stanju vrlo nizak. Ukoliko se bakterije u tankom crijevu pretjerano umnože, one iskorištavaju hranjive tvari koje bi inače organizam apsorbirao i tako mogu uzrokovati malnutriciju. Navedno stanje se naziva bakterijsko prerastanje u tankom crijevu, a rizični faktori za njegov razvoj su poremećaji motiliteta probavnog sustava, anatomske abnormalnosti crijeva (uključujući fistule, divertikule i slijepe vijuge), gastroenteritisi, te razni lijekovi.

U prilog bakterijskog prerastanja u tankom crijevu govore studije koje su pokazale abnormalne razine vodika u izdisajnom testu u bolesnika sa SIC-om koji su primili testne doze ugljikohidrata, te poboljšanje simptoma nakon terapije antibioticima (29, 30). Također, povećana proizvodnja metana, nusprodukta crijevnih bakterija, povezana je s SIC-om u kojem prevladava konstipacija (31). Razne druge studije nisu uspjele potvrditi povezanost između bakterijskog prerastanja u tankom crijevu i SIC-a, te su poboljšanje simptoma nakon terapije antibioticima pripisali poboljšanom motilitetu ili promjenama u crijevnoj flori.

3.4.2. Infektivni proljev

Postoje epidemiološki dokazi da infektivni proljev prethodi početku simptoma SIC-a (32). Određeni toksini su vjerojatnije povezani s dugoročnim simptomima u bolesnika prethodno oboljelih od *Campylobacter* enteritisa. Unatoč nedostatku vidljive upale crijevne sluznice nije jasno reflektiraju li perzistirajući simptomi fiziološki odgovor na prethodnu infektivnu epizodu. Gwee i sur. (33) su pokazali da jedna četvrtina bolesnika s infektivnim proljevom nastavi doživljavati simptome SIC-a nakon tri mjeseca, ali nije utvrđeno igraju li veću ulogu psihološki ili somatski čimbenici s obzirom na to da je pokazano da su životni stresori i hipohondrijaza značajne determinante za razvoj postinfekcijskog SIC-a.

3.5. Uloga hrane

Neki bolesnici sa SIC-om prijavljuju pogoršanje simptoma nakon ingestije određene hrane i opažaju intoleranciju na određenu hranu. Također, moguće je pretpostaviti da SIC uzrokuje intoleranciju na određenu hranu, a ne obratno.

Necelijačna ostjetljivost na gluten karakterizirana je simptomima nalik SIC-u bez celijakije ili alergije na pšenicu, ali s povlačenjem simptoma na bezglutenskoj dijeti. Razne studije su pokazale da bolesnici s abdominalnom boli i proljevima, a bez značajnih promjena na uzorku biopsije tankog crijeva na bezglutenskoj dijeti prijavljuju povlačenje simptoma, a na dijeti koja uključuje gluten vraćanje simptoma (9). Moguće je da su ti učinci rezultat manjka pšenice u prehrani, prije nego manjka glutena (34).

U placebo-kontroliranoj ukriženoj studiji bolesnika sa simptomima nalik SIC-u, gastrointestinalni simptomi su se dugoročno i značajno poboljšali na dijeti sa smanjenim udjelom fermentabilnih oligo-, di-, monosaharida i poliola (*fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols* - FODMAPs), a simptomi se nisu pogoršali uvođenjem niskih niti visokih doza glutena (35). FODMAPs su šećeri kratkih lanaca koji uključuju fruktozu, laktozu, alkoholne šećere (sorbitol, manitol, maltitol, ksilitol i izomalt), fruktanse i galaktanse, a nalaze se u pšenici, raži, povrću i voću. Značajan udio navedenih ugljikohidrata ulazi u distalni ileum i kolon, potiče osmotski učinak u lumenu debelog crijeva te tako povećava udio vode i opskrbljuje supstrat za bakterijsku fermentaciju s posljedičnom proizvodnjom plinova. Proizvedeni plin uzrokuje abdominalnu distenziju i abdominalnu bol/nelagodu.

Nizak unos dijetalnih vlakana nekad je smatran uzrokom SIC-a, međutim, u kliničkom okruženju povećan unos dijetalnih vlakana u bolesnika sa SIC-om uzrokuje abdominalnu bol, nadutost i abdominalnu distenziju. Pokazano je da vlakna topljiva u vodi, za razliku od vlakana netopljivih u vodi, dovode do poboljšanja kliničke slike (36).

3.6. Psihosocijalni čimbenici

Povezanost SIC-a i psiholoških čimbenika opisana je već prije nekoliko desetaka godina. Hospitalizirani bolesnici sa SIC-om imaju povišenu vjerojatnost depresije, anksioznosti, somatizacije i neuroticizma, a prilikom prvog pregleda, skoro polovica bolesnika sa SIC-om pokazuje neki od sljedećih simptoma: somatizaciju, anksioznost, neprijateljstvo, fobije, paranoju (37). Iako su depresivni i anksiozni poremećaj rizični čimbenici za razvoj SIC-a, ne vrijedi obrnuta tvrdnja. Međutim, funkcionalni gastrointestinalni poremećaji kao cjelina povećavaju incidenciju depresivnih ili anksioznih poremećaja (11).

Uloga fizičkog i spolnog zlostavljanja tijekom djetinjstva u razvoju psihosocijalnih čimbenika koje bolesnici manifestiraju je i dalje kontroverzna, no zahtijeva specifičnu i ekspertnu brigu.

3.7. Genetska predispozicija

Stopa konkordancije SIC-a u dvojajčanih blizanaca je 8.4% , a u jednojajčanih blizanaca čak 17.2% što ukazuje na ulogu nasljeđa u SIC-u. Nisu utvrđeni geni koji definitivno uzrokuju pojavu sindroma, međutim, postoje izvještaji o povezanosti polimorfizama gena za serotoninski transporter i visceralnu preosjetljivost (38), polimorfizama gena za serotoninski transporter i aktivacije prednjeg cingularnog korteksa za vrijeme visceralnog podraživanja (39), te polimorfizama gena za 5-HT_{3A}-receptor i aktivacije amigdala za vrijeme visceralnog podraživanja (40) što sve ukazuje na povezanost SIC-a i

endofenotipova. Također, moguća je i uloga gena za kanale natrijevih iona, proteine uključene u imunosni odgovor, ili proteine koji vezuju žučne kiseline (6).

3.8. Upala sluznice

Upala sluznice smatra se još jednim mogućim patofiziološkim mehanizmom razvoja SIC-a. Bolesnici sa SIC-om imaju veći broj mastocita u sluznici terminalnog ileuma i kolona. Nadalje, broj intraepitelijalnih limfocita, CD3+ stanica i CD25+ stanica je povišen u sluznici kolona, što upućuje da su bolesnici u imunostimulatornom stanju i stanju povećane propusnosti sluznice (11). Te stanice otpuštaju medijatore (dušikov oksid, histamin i proteaze) koji su sposobni stimulirati enterički živčani sustav i tako dovesti do abnormalnog motornog i visceralnog odgovora unutar probavnog sustava. Također, mononuklearne stanice periferne krvi bolesnika sa SIC-om prozivode više čimbenika tumorske nekroze nego iste stanice u zdrave populacije (22).

4. KLINIČKA OBILJEŽJA

4.1. Abdominalna bol

Abdominalna bol kao kliničko obilježje je preduvjet za postavljanje dijagnoze SIC-a. Lokalizacija i intenzitet boli su visoko varijabilni. Bol je lokalizirana u hipogastriju u 25%, u epigastriju u 10%, a na desnoj strani, kao i na lijevoj strani abdomena u 20% slučajeva. Bol je često epizodična i grčevita, međutim, može biti superponirana na pozadinsku konstantnu bol. Intenzitet varira, a može biti takve jačine da ometa dnevne aktivnosti, ili tako blaga da se ignorira. Pothranjenost zbog niskog unosa kalorija je vrlo rijedak nalaz. Deprivacija sna je, također, rijetka pojava zato što se abdominalna bol gotovo redovito javlja tijekom sati buđenja. Međutim, bolesnici s težim oblicima SIC-a se češće bude po noći, te je stoga teško isključiti podležeću organsku bolest. Hrana (obično 60-90 minuta nakon objedovanja) i emocionalni stres su česti egzacerbani čimbenici boli u SIC-u, dok defekacija i ispuštanje flatusa smanjuje bol i olakšava simptome. Također, žene primjećuju pogoršanje simptoma tijekom premenstrualne i menstrualne faze ciklusa, a moguće su i dispareunija ili druga seksualna disfunkcija.

4.2. Promjene stolice

Promjene u učestalosti i konzistenciji stolice su najčešća klinička osobitost SIC-a. Najčešći uzorak je konstipacija koja se izmjenjuje s proljevom, a uobičajeno je da je jedan od navedenih simptoma dominantan. U samom početku sindroma, konstipacija može biti

epizodična, ali s vremenom postaje kontinuirana i refrakterna na liječenje laksativima, a stolice su obično tvrde i uskog promjera. Neki bolesnici imaju osjećaj lažnih poziva za stolicom, a neki imaju osjećaj nepotpune evakuacije stolice koja ih potiče na defekacijsko naprezanje unatoč tome što je stolica evakuirana. Bolesnici s konstipacijom kao dominantnim simptomom, mogu biti konstipirani tjednima ili mjesecima s kratkim periodima u kojima nastupa proljev. U bolesnika s proljevom kao dominantnim simptomom, proljev je obično malog volumena (manje od 200 ml), a u nekih može biti potaknut emocionalnim stresom ili objedovanjem. Noćni proljevi se ne pojavljuju u SIC-u. Također, u polovice bolesnika stolica može biti praćena prolaskom visokih količina sluzi.

4.3. Nadutost i flatulencija

Bolesnici sa SIC-om često se žale na abdominalnu distenziju, češće podrigivanje, i flatulencije što se sve može pripisati povećanim razinama plinova u probavnom sustavu. Većina bolesnika koja se žali na navedene simptome, ima normalne razine plinova u probavnom sustavu, međutim, imaju usporen prolaz plinova i toleranciju na opterećenje plinovima. Također, bolesnici sa SIC-om imaju skolonost refluksu plinova iz distalnih dijelova probavnog sustava prema proksimalnim.

4.4. Ostali simptomi

Između 25% i 50% bolesnika sa SIC-om žali se na dispepsiju, žgaravicu, mučninu i povraćanje, disfagiju, ranu sitost, te nekardijalnu bol u prsima. Komorbiditet s ostalim

funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima je čest i uzrokovan je zajedničkim patofiziološkim mehanizmima.

Fibromijalgija, glavobolje, križobolje, sindrom kroničnog umora, temporomandibularni bolni sindrom, i simptomi genitourinarnog trakta često su povezani sa SIC-om, međutim, nisu korisni u dijagnostici. Intenzitet navedenih simptoma pojačava se u skladu s težinom osnovne bolesti, a može biti povezan i s psihološkim čimbenicima (41).

U prisutnosti alarmantnih simptoma ili znakova koji nisu tipični za SIC, potrebno je isključiti organsku bolest. Anemija i gubitak tjelesne mase su visoko specifični znakovi za prisutnost upalne ili maligne bolesti. Rektalno krvarenje, noćna ili progresivna abdominalna bol, gubitak tjelesne mase, anemija, povišeni upalni markeri, neravnoteža elektrolita, obiteljska anamneza malignih crijevnih bolesti, upalne bolesti crijeva, i celijakija, često su povezane sa simptomima nalik SIC-u, te bolesnike koji imaju neki od navedenih simptoma ili znakova, potrebno je detaljno dijagnostički obraditi.

5. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Prvi kriteriji koji su se odnosili na dijagnozu SIC-a, postavljeni su prije skoro trideset godina i nazvani Manningovi kriteriji (42). Nakon toga, predloženi su mnogi kriteriji, ali sve do početka 90.-ih godina 20. stoljeća i pojave Rimskih kriterija, razlučivanje različitih funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja bilo je teško. Prvi Rimski kriteriji objavljeni su 1994. godine u *Gastroenterology International*, a sadržavali su klasifikaciju i dijagnostičke kriterije za sve funkcionalne gastrointestinalne poremećaje. Kriteriji su revidirani šest godina kasnije, 2000., i nazvani su Rimski kriteriji II, a objavljeni su u časopisu *Gut.* Danas su Rimski kriteriji III, objavljeni 2006., zlatni standard za dijagnozu SIC-a (41), a dijagnoza se postavlja nakon što su zadovoljeni sljedeći kriteriji:

1. Rekurentna abdominalna bol ili nelagoda najmanje tri (3) dana u mjesecu u prethodna tri (3) mjeseca povezana s dva (2) ili više od sljedećih:
    a. poboljšanje simptoma nakon defekacije
    b. početak povezan s promjenom u učestalosti stolice
    c. početak povezan s promjenom u konzistenciji (izgledu) stolice

Kriteriji moraju biti ispunjeni za prethodna tri (3) mjeseca s početkom simptoma najmanje šest (6) mjeseci prije postavljanja dijagnoze.

Suportivni simptomi koji nisu dio dijagnostičkih kriterija uključuju abnormalnu učestalost stolice (3 ili manje stolica tjedno ili više od 3 stolice dnevno), abnormalnu

konzistenciju stolice (tvrda i grudičasta stolica ili pahuljasta i vodenasta stolica), defekacijsko naprezanje, urgenciju, osjećaj nepotpune evakuacije stolice, prolaz sluzi, nadutost.

Radni tim Rimskih kriterija II predložio je sustav za klasifikaciju bolesnika u podtipove SIC-a na temelju konzistencije stolice rangiranu prema Bristolskoj skali:

1. SIC u kojem prevladava konstipacija – tvrde ili grudičaste stolice >= 25% i pahuljaste ili vodenaste stolice <25% svih stolica
2. SIC u kojem prevladava proljev – pahuljaste ili vodenaste stolice >= 25% i tvrde ili grudičaste stolice <25% svih stolica
3. miješani SIC – tvrde ili grudičaste stolice >= 25% i pahuljaste ili vodenaste stolice >= 25% svih stolica
4. neodređeni SIC – nedovoljno abnormalnosti u konzistenciji stolice da bi se zadovoljili kriteriji za bilo koji od navedenih podtipova pod 1, 2 i 3

U 2016. godini izlazi revizija Rimskih kriterija III, a promjene koje će uslijediti i tiču se SIC-a su sljedeće (43):

1. promjena u identifikaciji SIC podtipova – prijašnji su kriteriji zahtijevali korištenje proporcije svih stolica, međutim, bolesnici često imaju duge periode normalne konzistencije stolice, te je stoga velik broj bolesnika klasificiran u neodređeni podtip u usporedbi s ostalim podtipovima. Na temelju tih opservacija kriteriji su promijenjeni i sada će se odnositi na proporciju simptomatskih stolica, radije nego svih stolica.

2. uklanjanje termina *nelagoda* iz kriterija – pretpostavljalo se da su *bol* i *nelagoda* termini koji postoje na istom kontinuumu, i da se razlikuju samo u intenzitetu, međutim, noviji su podaci pokazali da bolesnici dva termina doživljavaju kao kvalitativno različite. Također, termin *nelagoda* u različitim kulturama ima različito značenje te će stoga biti uklonjen u novim kriterijima.

6. LIJEČENJE

SIC je sindrom neodređene etiologije i različitih patofizioloških mehanizama, te stoga zahtijeva sveobuhvatan pristup. Kontrola i uklanjanje simptoma su cilj terapije, a uzevši u obzir abnormalnosti u probavi u različitim podtipovima SIC-a, nije vjerojatno da će jedan lijek uspješno otklanjati simptome svih podtipova. Kao rezultat toga, većina kliničkih istraživanja usmjerena je na određeni podtip SIC-a. Podtip i težina bolesti usmjeravaju liječenje u određenom smjeru, nefarmakološkom ili farmakološkom.

6.1. Nefarmakološko liječenje

Edukacija o zdravom načinu života i ponašanjima, ohrabrenje da simptomi nisu posljedica teške organske bolesti poput raka, te uspostava terapeutskog odnosa su ključan čimbenik u terapiji SIC-a, a bolesnici imaju veću očekivanu korist od promjena životnog stila u usporedbi s farmakološkim oblicima terapije. Bolesnici bi trebali biti informirani da se njihova dijagnoza neće promijeniti, da je bolest kronična i benigna, te da njena težina može varirati od blage do teške.

U nefarmakološko liječenje koje ima dokazanu djelotvornost ubrajamo dijetu, tjelovježbu, *biofeedback* terapiju, probiotike, herbalnu terapiju, i psihoterapiju.

6.1.1. Dijeta

Promjene prehrane su terapeutska opcija koju bolesnici sa SIC-om preferiraju, ali ograničena je problemom dugoročne suradljivosti i potencijalnim rizikom nutricijskih deficita. Meta-analiza četiri randomizirane, kontrolirane kliničke studije potvrdila je efikasnost dijete s ograničenim unosom FODMAPs-a u bolesnika sa SIC-om, a broj bolesnika potreban za liječenje (NNT – number needed to treat) iznosio je 2.2 (95% IP 1.9-2.5) (44). Međutim, dugoročno održavanje dijete s ograničenim unosom FODMAPs-a može biti nepraktično (45), a njena efikasnost iznad efikasnosti tradicionalno preporučene dijete (npr. redovito uzimanje manjih obroka, smanjen unos određene hrane, izbjegavanje gaziranih pića i umjetnih zaslađivača, povećan unos vlakana) je zasad nesigurna.

Bezglutenska dijeta se može preporučiti bolesnicima sa SIC-om, međutim, nije jasno kako gluten utječe na simptome SIC-a. U randomiziranoj, kontroliranoj studiji na bolesnicima sa SIC-om u kojem prevladava konstipacija, oni koji su bili na bezglutenskoj dijeti četiri tjedna, postigli su značajno smanjenje u učestalosti stolica u usporedbi s onima koji su unosili gluten. Malapsorpcija ugljikohidrata povezana je sa simptomima SIC-a, iako pogođene osobe ne moraju imati SIC. U retrospektivnoj studiji na bolesnicima sa simptomima nalik SIC-u, 36% bolesnika je imalo simptomatsku malapsorpciju laktoze, a 64% fruktoze. U tih bolesnika, malapsorpcija ugljikohidrata može se tretirati eliminacijskom dijetom (46).

Dijetalna vlakna su neprobavljivi dio biljnog materijala koji je netopljiv (npr. cjelovite žitarice i pšenica) ili topljiv (npr. psyllium, zob, lan) u vodi. Vlakna se već godinama preporučuju u liječenju SIC-a i konstipacije, iako proizvodnja plina može dovesti do

egzacerbacije simptoma nadutosti i flatulencije u bolesnika sa SIC-om. Vlakna snizuju koncentraciju soli žučnih kiselina u probavnom sustavu, što može neizravno utjecati na kontraktilnu aktivnost crijeva. Isto tako, postoje dokazi da vlakna skraćuju vrijeme prolaza sadržaja kroz crijevo i unutarcrijevni pritisak, te time smanjuju bol uzrokovanu napetošću stijenke crijeva. Meta-analiza 14 randomiziranih, kontroliranih kliničkih studija na 906 bolesnika pokazala je značajnu korist topljivih vlakana u smanjenju simptoma SIC-a (relativni rizik 0.83, 0.73-0.94), s brojem bolesnika potrebnih za liječenje jednakim 10, dok s druge strane, primjena mekinja, iako ne djeluju štetno, nije bila učinkovita (0.90, 0.79-1.03) (6). Unatoč dokazanim koristima vlakana, njihova uloga u liječenju SIC-a ostaje kontroverzna. Neki bolesnici žale se na pojačanu nadutost pri visokim dozama vlakana potrebnim da bi se postigla terapijska učinkovitost pri čemu nije dokazana dugoročna učinkovitost.

6.1.2. Tjelovježba

Fizička aktivnost poboljšava kvalitetu života u nekoliko zdravstvenih stanja, uključujući fibromijalgiju, depresiju, i rak debelog crijeva. U SIC-u, tjelovježba ubrzava prolaz plinova i poboljšava defekacijske navike, s čime se povezuje potencijalna korist u liječenju SIC-a (47). Također, redovita tjelovježba može smanjiti razine stresa i utjecati na visceralnu preosjetljivost putem centralnih živčanih putova.

U studiji bolesnika sa SIC-om koji su bili uključeni u vojnu obuku (zabrana pušenja i alkohola, redovita tjelovježba, redoviti obroci), 62.9% bolesnika prijavilo je poboljšanje simptoma nakon devet mjeseci. Nakon devet mjeseci obuke, srednja vrijednost učestalosti stolica smanjila se od početne vrijednosti, a postotak bolesnika s normalnim stolicama

(definiranima prema Bristolskoj skali stolice 3, 4, ili 5), povećao se od početnih vrijednosti (p = 0.05) (46).

U drugoj randomiziranoj, kontroliranoj studiji (46) na 102 bolesnika sa SIC-om, bolesnici su potaknuti na 20-60 minuta tjelesne aktivnosti tri do pet puta tjedno, a kontrolna grupa je potaknuta da nastavi s dotadašnjim životnim navikama. Glavno otkriće je bilo da su bolesnici koji su obavljali tjelovježbu postigli značajno poboljšanje simptoma u usporedbi sa kontrolnom grupom (p = 0.003). Također, bolesnici koji su se bavili tjelesnom aktivnošću postigli su značajno bolje rezultate na IBS-QOL (*Irritable bowel syndrome – quality of life*) upitniku u pogledu emocija (p = 0.002), sna (p = 0.03), energije (p = 0.006), socijalne uloge (p = 0.001) i fizičke funkcije (p = 0.001). Iz navedenog, donosi se zaključak da povišena tjelesna aktivnost može biti od značajne koristi bolesnicima sa SIC-om.

6.1.3. *Biofeedback* terapija

Biofeedback metodom bolesnike se uči opustiti mišiće stavljanjem u pogon slušnih i vizualnih signala koji pokazuju stupanj napetosti mišića. Mnogi bolesnici sa SIC-om u kojem prevladava konstipacija opisuju probleme s defekacijom, posebice u obliku nekompletne evakuacije. Bolesnici imaju tjedne *biofeedback* – terapije u trajanju od 45-60 minuta kroz četiri tjedna koje se sastoje od vizualnih i verbalnih povratnih informacija vođenih anorektalnim manometrijskim kateterom.

Jedna prospektivna opservacijska studija procijenila je učinak *biofeedback* – terapije na 50 bolesnika bez i sa SIC-om kojima je potvrđena dissinergija defekacije (48). Terapija je

polučila minimalno 50% poboljšanje simptoma u 30 bolesnika, od kojih je 22 ispunilo kriterije za SIC u kojem prevladava konstipacija. Nakon završetka terapije, 16 bolesnika više nije ispunjavalo kriterije za dijagnozu SIC-a.

6.1.4. Probiotici

Probiotici su živi organizmi koji uneseni u dovoljnim količinama mogu pridonijeti zdravlju pojedinca. Najčešće korišteni sojevi su bifidobakterije i bakterije laktatne kiseline. Djeluju antagonizirajući rast drugih, nepovoljnijih bakterija koje obitavaju u čovjekovu probavnom sustavu, kompetitivno se lijepe za sluznicu i epitel crijevne stijenke, te raznim mehanizmima moduliraju imunološki sustav domaćina. Bakterije roda *Lactobacillus* i vrste *Bifidobacterium* imaju protuupalna svojstva u crijevima i njihov manjak može doprinijeti upali niskog stupnja. Razine proupalnih citokina (npr. interleukin – 6, interleukin – 8, čimbenik tumorske nekroze – alfa, i interleukin – 1beta) su povišene u sustavnoj cirkulaciji bolesnika sa SIC-om (49); fenomen koji bi mogao biti potaknut i održavan promjenama u crijevnoj mikroflori. U bolesnika sa SIC-om povišen je omjer bakterija roda *Firmicutes* prema rodu *Bacteroides* i znatno je reduciran broj bakterija roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* vrste (50).

Većina studija (51) orijentirana je prema ulozi sojeva koji pripadaju vrsti *Lactobacillus sp.* i *Bifidobacterium sp.* Opisano je dugoročno poboljšanje simptoma nadutosti i konstipacije uporabom *Bifidobacterium infantis, B. brevis* i *B. animalis,* a abdominalna bol, nadutost, proljev, i konstipacija su se popravili na primjenu *Lactobacillus plantarum, L. casei, L. reuteri, L. acidophilus* i *L. rhamnosus.* Pokazano je da *Bifidobacterium infantis 35624* ne

poboljšava samo pojedine simptome, već dovodi i do globalnog poboljšanja općeg stanja. Također, pokazano je da soj *Bifidobacterium lactis DN-173 010* ubrzava prolaz fekalnog sadržaja i da povećava učestalost stolica u bolesnika sa SIC-om u kojem prevladava konstipacija.

Zaključno, probiotici imaju djelotvorno terapijsko djelovanje u SIC-u, te mogu popraviti globalne simptome, abdominalnu bol, nadutost i flatulenciju. Iako je prema GRADE-u (*Grading of Recommendations Assesement, Development and Evaluation)* razina dokaza niska, te su nedostaci dosadašnjih kliničkih studija znatni (51), nuspojave su rijetke i blage, dostupnost je odlična, a cijena niska, te stoga probiotike treba preporučiti bolesnicima sa SIC-om.

6.1.5. Herbalni pripravci

Mnogi bolesnici sa SIC-om posežu za herbalnim terapijama. U studijama je procijenjena učinkovitost 71 herbalnog pripravka, a sljedeći su pripravci pokazali djelotvornost veću od placeba: STW 5 (Iberogast®) (52), standardizirana ili individualizirana kineska herbalna formula (53), tibetanski herbalni pripravak Padma Lax® (54) i ulje paprene metvice (55).

6.1.5.1. STW (Iberogast®)

STW 5 je tekući herbalni pripravak, a u njegove sastojke se ubrajaju gorka ognjica, korijen anželike, cvijet kamilice, kim, plod sikavice, lišće matičnjaka, lišće paprene metvice,

rosopas, i korijen sladića. STW 5 smanjuje abdominalnu bol i ublažava globalne simptome SIC-a. Također, i*n vitro* je pokazano da STW 5 utječe na vrijeme prolaska sadržaja kroz crijeva, želučanu prilagodbu (smanjen želučani tonus i povišena popustljivost nakon objedovanja), i sekreciju u tankom crijevu, time objašnjavajući mogući mehanizam djelovanja i učinkovitost evidentiranu u kliničkim studijama. Na primjer, izloženost ljudskih stanica STW 5 pokazala je o dozi ovisno povećanje sekrecije iona koje je značajno smanjeno blokatorom Na-K-Cl kotransportera, bumetanidom, upućujući time na sekratogogan učinak ovog pripravka. U eksperimentima na štakorima, sastojci STW 5 vezali su se na muskarinske (M_3) i serotoninske (5-HT_4 i 5-HT_3) receptore koji su važni u probavnom motilitetu i osjetu. Nuspojave STW 5 su rijetke, međutim, ako se i pojave, blage su (6).

Dolazi u obliku kapi i može se kupiti bez recepta. Preporučena doza je tri puta dnevno 20 kapi za odrasle, a 15 kapi za djecu od 6 do 12 godina. Siguran je u trudnoći. Može se razrijediti u hladnoj ili mlakoj vodi, čaju, ili soku izuzev grejpa jer on može utjecati na djelotvornost aktivnih sastojaka.

6.1.5.2. Standardizirana ili individualizirana kineska herbalna formula

Randomizirani, dvostruko slijepi klinički pokus na 116 bolesnika sa SIC-om usporedio je učinak standardne kineske herbalne formule sastavljene od 20 osušenih, enkapsuliranih vrsta bilja s individualiziranom formulom koju je dizajnirao kineski medicinski travar. Nakon 16 tjedana, bolesnici koji su uzimali standardnu formulu prijavili su 44% smanjenje simptoma (mjereno validiranim skorovima), bolesnici koji su uzimali individualiziranu formulu 42% smanjenje simptoma, a bolesnici na placebu 22% ($p = 0.03$ u svim grupama) (6).

6.1.5.3. Tibetanski herbalni pripravak Padma Lax®

Padma Lax® je multikomponentni herbalni pripravak formuliran prema principima tibetanske medicine. Značajno poboljšava simptome konstipacije, abdominalne boli, nepotpune evakuacije, abdominalne distenzije, i flatulencije (54). Koristi se uglavnom kao laksativ.

Dolazi u pakovanju od 20 tableta i može se kupiti bez recepta. Odrasli uzimaju 1 do 2 tablete s čašom vode prije spavanja ili ujutro prije doručka. Djeca od 12 ili više godina uzimaju 1 tabletu. Djelovanje nastupa nakon 8 sati. Lijek se ne bi trebao uzimati duže od 2 tjedna zbog mogućnosti habituacije. Ako se uzima u dozi većoj od propisane, može uzrokovati teške proljeve i dehidraciju.

Padma Lax® ne smije se koristiti u slučajevima intestinalne opstrukcije, bolesti gastrointestinalnog trakta poput Crohnove bolesti, ulcerativnog kolitisa, i apendicitisa, te u slučajevima poznate preosjetljivosti na neki od sastojaka lijeka. Trudnicama se ne preporučuje uzimanje ovog pripravka.

6.1.5.4. Ulje paprene metvice

Ulje paprene metvice (pepermint) je djelotvorno u uklanjanju simptoma abdominalne boli, te poboljšanju općeg stanja. Iako su bolesnici koji su uzimali ulje paprene metvice češće prijavljivali nuspojave, one su bile blage i prolazne. Najčešće prijavljena nuspojava bila je žgaravica. Buduće studije bi trebale procijeniti učinkovitost i sigurnost ulja paprene metvice u

usporedbi s drugim terapijama SIC-a, uključujući antidepresive i spazmolitike (55). Smatra se da ulje paprene metvice ublažava simptome SIC-a relaksirajući glatke mišiće putem kalcijevih kanala (56).

Uzima se razrijeđeno s dosta tekućine, a ne preporuča se trudnicama u trećem trimestru jer smanjuje proizvodnju mlijeka. Zbog toksičnosti produkta, ne smije se davati nerazrijeđen djeci. Nije pogodan za dijabetičare. Također, dolazi u obliku kapsula i gela.

6.1.6. Psihoterapija

Razne vrste psihoterapije mogu biti učinkovite za neke bolesnike sa SIC-om, a preporučaju se za bolesnike čiji su simptomi refrakterni na farmakoterapiju. Čimbenici koji upućuju na povoljan terapijski odgovor uključuju prevladavanje proljeva i boli u kliničkoj slici, povezanost SIC-a s psihijatrijskim simptomima, i povremena bol povezana sa stresom. Suprotno tome, bolesnici u kojih prevladava konstantna abdominalna bol reagiraju vrlo slabo na psihoterapiju ili hipnoterapiju. Metodološki nedostaci i slaba pristupačnost psihoterapijskim metodama razlog su rjeđoj primjeni ovih oblika liječenja u praksi. Psihoterapija uključuje grupnu terapiju, kognitivno-bihevioralnu terapiju (KBT), interpersonalnu psihoterapiju, hipnoterapiju, i relaksaciju.

6.1.6.1. Hipnoterapija

Hipnoterapija počiva na izazivanju stanja relaksacije ili transa kao odgovora na verbalni ili neki drugi podražaj. Bolesnika se uči relaksaciji, jačanju ega i strategijama suočavanja sa

stresom. Pristup svakom bolesniku mora biti individualan. Važnost vježbe je izuzetno bitna i stavlja se naglasak na dnevno vježbanje i usavršavanje. Često je potrebno provesti 12 sesija da bi se postigla maksimalna korist. Mnogi su bolesnici skeptični oko ovog pristupa, međutim, studije su pokazale djelotvornost, posebice u bolesnika koji su bili refrakterni na ostale vrste terapija.

Osam randomiziranih, kontroliranih kliničkih pokusa sa zbrojem bolesnika od 464 i medijanom terapijskih hipnoza od 8.5 (7 – 12) kroz medijan od 12 (5 – 12) tjedana bilo je uključeno u analizu u nedavno objavljenom preglednom članku (57). Na kraju terapije, pokazalo se da je hipnoza superiorna kontrolnim uvjetima u adekvatnom smanjenju simptoma (relativni rizik 1.69; 95% IP 1.14 – 2.51; NNT – 5[3-10]) i smanjenju globalnog gastrointestinalnog skora (standardizirana srednja razlika, 0.32; 95% IP = -0.56 do -0.08). U dugoročnom praćenju, hipnoza je i dalje bila superiorna kontrolnim uvjetima u smanjenju simptoma (relativni rizik 2.17; 95% IP = 1.22-3.87; NNT, 3 [2-10]), ali ne i smanjenju globalnog gastrointestinalnog skora (standardizirana srednja razlika -0.57 [-1.40 do 0.26]). Jedan bolesnik (0.4%) od 238 bolesnika u grupi ispao je iz pokusa zbog nuspojave (panični napad).

6.1.6.2. Kognitivno-bihevioralna terpija (KBT)

KBT je još jedna od metoda psihoterapije koja je učinkovita u smanjenju simptoma SIC-a, poboljšanju kvalitete života i psihološkog stanja bolesnika sa SIC-om. KBT je usmjerena na ublažavanje anksioznosti i drugih simptoma koji uzrokuju teškoće u svakodnevnom funkcioniranju pojedinca. U tretmanu se pacijenta nastoji naučiti niz vještina

kojima može ovladati svojom anksioznošću i kontrolirati njezin intenzitet, odnosno održavati je na razini koju lakše podnosi i koja ga manje ometa u svakodnevnom funkcioniranju. Međutim, u usporedbi s ostalim psihoterapijskim metodama, KBT nema bolji terapijski učinak (58). Najveći nedostatak KBT je njena nepristupačnost i slaba suradljivost bolesnika.

6.2. Farmakološko liječenje

Zbog velike heterogenosti SIC-a ne postoji utvrđeni algoritam liječenja, već se svakom bolesniku pristupa individualno. Dosad se farmakoterapijsko liječenje zasnivalo na ublažavanju postojećih tegoba poput nadutosti, abdominalne boli, konstipacije, i proljeva. Noviji lijekovi počinju omogućavati ciljano liječenje interferirajući s patofiziološkim mehanizmima bolesti i time uspješno poboljšavaju nekoliko simptoma istovremeno. Međutim, i dalje je problem da nijedan lijek ne odgovara svima jer populacija oboljelih od SIC-a je vrlo raznolika i svaki se bolesnik prezentira s drukčijom kliničkom slikom i intenzitetom bolesti. Iako se mnogi simptomi preklapaju, rješavanje svakog individualno polučuje najbolje rezultate. Farmakoterapijskom liječenju bi se trebalo pristupiti tek nakon što su iscrpljene sve mogućnosti navedene u nefarmakološkim oblicima terapije. Promjena životnog stila u obliku eliminacijskih dijeta, tjelovježbe, probiotika, i psihoterapije ne bi se trebala obustaviti ni nakon uvođenja farmakoterapijskih mjera.

6.2.1. Abdominalna bol

Liječenje boli u SIC-u se nije mnogo promijenilo kroz zadnjih nekoliko desetljeća pa su tako spazmolitici osnova terapije i najpropisivaniji lijekovi za liječenje ovog sindroma.

Međutim, kad se pristupa bolesniku potrebno je razlučiti o naravi te boli, njenom trajanju, i egzacerbirajućim čimbenicima. Ukoliko je bol konstantna i kronična, bolji rezultati se postižu primjenom niskih doza tricikličkih antidepresiva (TCA) ili selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS). Mnogi bolesnici ne žele uzimati antidepresive zbog mogućnosti izloženosti stigmama od strane svojih bližnjih i javnosti, međutim, vrlo je važno naglasiti da bolesnici s kroničnom boli postižu najbolje rezultate uzimanjem navedenih lijekova.

6.2.1.1. Spazmolitici

Lijekovi iz ove skupine imaju poglavito antikolinergično djelovanje inhibirajući muskariske kolinergične receptore u crijevnom živčanom sustavu i na glatkim mišićima. Najčešće propisivani su diciklomin i hiosciamin (skopolamin). Unatoč njihovoj djelotvornosti, znatne su nuspojave poput suhoće usta, vizualnih smetnji, urinarne retencije, te konstipacije koja često dovodi do prekida liječenja spazmoliticima i zahtijeva oprez u bolesnika sa SIC-om u kojem prevladava konstipacija. Pri malim dozama imaju minimalne učinke na autonomni živčani sustav. Mnogi bolesnici imaju više koristi ukoliko uzimaju lijek prije obroka. Ukoliko je poznat egzacerbirajući čimbenik spazmolitici se mogu dati i kao profilaktička mjera. Također, uočeno je da neki spazmolitici gube svoju djelotvornost nakon određenog vremena, te ih je stoga najbolje uzimati samo po potrebi.

Hiosciamin-sulfat uzima se oralno 30-60 minuta prije obroka uz puno tekućine. Preporučena doza za liječenje SIC-a je 0.125 do 0.250 mg četiri puta dnevno. Antacidi smanjuju apsorpciju lijeka te ih je potrebno uzimati jedan sat nakon obroka.

Diciklomin se uzima oralno u obliku tableta, kapsula ili sirupa obično 4 puta dnevno. Preporučena doza za liječenje SIC-a u odraslih je 10 mg. Da bi se smanjio rizik nuspojava, potrebno je početi s manjom dozom koja se postupno povećava.

6.2.1.2. Triciklički antidepresivi

TCA su najbolje istražena skupina psihotropnih lijekova u liječenju SIC-a. Imaju snažnu antikolinergičnu aktivnost i inhibiraju ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina. Njihova šira uporaba ograničena je čestim antikolinergičnim nuspojavama poput konstipacije, tahikardije, urinarne retencije i suhoće usta, te centralnim nuspojavama uključujući nesanicu, agitaciju i noćne more. TCA su supstrati sustava CYP2D6 izoenzima i ulaze u značajne interakcije s drugim lijekovima, posebice fluoksetinom koji se također koristi u terapiji SIC-a. Osim toga, genski polimorfizam CYP2D6 izoenzima može dovesti do slabijeg ili jačeg metabolizma TCA. Zbog navedenih nuspojava, TCA se preporučuju samo bolesnicima s abdominalnom boli i proljevima. Sekundarni amini (dezipramin, nortriptilin) općenito se bolje toleriraju i imaju manje antikolinergičnih nuspojava od tercijarnih amina (amitriptilin, imipramin). Da bi se minimizirale nuspojave, TCA se u početku daju u niskim dozama (10 – 25 mg) i polako se titriraju prema višim dozama do kontrole simptoma.

Amitriptilin

Rajagopalan i sur. (59) procijenili su učinak amitriptilina (25 – 75 mg prije spavanja) u 40 odraslih osoba kroz 12 tjedana i usporedili ga s učinkom placeba. Rezultati su pokazali da je amitriptilin značajno superirorniji placebu u pogledu postotka bolesnika s općim

poboljšanjem (63.6% prema 25.9%; $p < 0.01$), broju dana po tjednu s abdominalnom boli (1.45 dana prema 4.00 dana; $p < 0.01$), broju dana kada su se bolesnici osjećali dobro (5.18 dana prema 1.91 dana; $p < 0.001$), i broju dana po tjednu sa zadovoljavajućim probavnim kretnjama (5.27 prema 3.09 dana; $p < 0.05$). U studiji (60) ograničenoj na bolesnike sa SIC-om u kojem prevladava proljev ($n = 50$), pokazano je da je amitriptilin u dozi od 10 mg uzet svaku noć tijekom dva mjeseca, doveo do značajnog poboljšanja u simptomima ($p = 0.005$), smanjenja učestalosti pahuljastih i vodenih stolica (12% prema 28%; $p < 0.05$), i većeg postotka bolesnika s potpunim odgovorom (63% prema 26%; $p = 0.01$) u usporedbi s placebom.

Dezipramin

U dvostruko slijepoj ukriženoj studiji (61) koja je uspoređivala dezipramin, atropin, i placebo na 28 bolesnika sa SIC-om, s dezipraminom se postiglo značajno smanjenje boli u usporedbi s atropinom ($p < 0.025$) i placebom ($p < 0.0025$).

TCA se koriste u liječenju SIC-a u sljedećim dozama:

- amitriptilin (Amyzol®) - 10-150 mg prije spavanja; sedirajući
- doksepin - 10-150 mg prije spavanja; sedirajući
- imipramin - 10-150 mg prije spavanja
- klomipramin - 25-150 mg prije spavanja
- trimipramin - 10-150 mg prije spavanja

- dezipramin - 10-150 mg prije spavanja; najviše dokaza o učinkovitosti, manja sedacija i konstipacija
- nortriptilin - 10-150 mg prije spavanja; najmanje sedirajući

6.2.1.3. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

Uzevši u obzir važnu ulogu serotonina u crijevnom, perifernom, i centralnom živčanom sustavu za pretpostaviti je da će SIPPS imati djelovanje na simptome SIC-a. SIPPS povisuju razine ekstracelularnog serotonina inhibirajući njegovu reapsorpciju u presinaptičke stanice alosteričkim vezanjem za SERT transporter. SIPPS su postali popularni zahvaljujući jednostavnoj primjeni, malom broju nuspojava, sigurnosti pri predoziranju, širokom spektru primjene, te povoljnoj cijeni (poglavito zbog pojave generičkih proizvoda). Kao lijek za SIC, SIPPS imaju nekoliko prednosti nad TCA od kojih su najvažniji anksiolitički učinak i manji broj nuspojava. U sustavnom preglednom članku (62) koji je obuhvatio 5 randomiziranih, kontroliranih kliničkih pokusa, pokazana je superiornost SIPPS-a nad placebom u liječenju SIC-a s brojem potrebnim za liječenje jednakim 3.5. SIPPS smanjuju abdominalnu bol i poboljšavaju opće stanje bolesnika. Za razliku od TCA, SIPPS ubrzavaju prolaz sadržaja kroz tanko i debelo crijevo, te su stoga bolji za SIC u kojem prevladava konstipacija.

SIPPS povisuju serotoninergički tonus u cijelom tijelu što je odgovorno i za njihove nuspojave. Na početku liječenja mogu se pojaviti mučnina, nelagoda i proljevi, ali navedene nuspojave jenjavaju nakon tjedan dana primjene. U 30-40% liječenih pojavljuje se gubitak libida, odgođeni orgazam ili smanjenje seksualnog uzbuđenja. Ti učinci perzistiraju i njihova

regresija nastaje tek nakon ukidanja terapije. Ostale nuspojave uključuju glavobolju, nesanicu, i dobitak na težini (napose kod liječenja paroksetinom). Smrtni slučajevi pri predoziranju samo SIPPS antidepresivima vrlo su rijetki, ali smrt može nastupiti uz istodobnu primjenu drugih lijekova ili alkohola.

SIPPS se koriste u liječenju SIC-a u sljedećim dozama:

- fluoksetin (Flusetin®, Prozac®, Portal®) – 10-40 mg dnevno; najmanje izraženi simptomi odvikavanja
- paroksetin (Paroxin®, Seroxat®, Deprozel®, Paroksetin PharmaS®) – 20-50 mg dnevno; izraženi antikolinergični učinci i simptomi odvikavanja; koristi se u SIC-u u kojem prevladava proljev
- sertralin (Asentra®, Halea®, Luxeta®, Sertralin Genera®, Sonalia®, Tralin®, Zoloft®) – 25-100 mg dnevno
- escitalopram (Cipralex®, Citram®, Elicea®, Escital®, Escitalon®, Escitalopram Cipla®, Escitalopram Genera®, Escitalopram PharmaS®, Excita®, Zepira®, Serpentil®) – 10 mg dnevno

6.2.2. Konstipacija

Prehrambene i životne navike bi trebale biti prva linija terapije za liječenje blage do umjerene konstipacije. Potiče se unos hrane bogate vlaknima (psyllium, metilceluloza) i većih količina tekućine da bi se spriječila dehidracija stolice. Međutim, mnogi bolesnici se na tu nefarmakološku terapiju žale zbog pojačane nadutosti. Ističe se i važnost tjelesne aktivnosti.

Također, može se pokušati i s herbalnim pripravcima i psihoterapijom, a bolesnicima sa dissinergijom defekacije od pomoći može biti *biofeedback* terapija. Za umjerene slučajeve preporuča se i ulje paprene metvice. Ukoliko se konstipacija ne može riješiti navedenim, u terapiju je potrebno uvesti neki od lijekova iz skupine laksativa, aktivatora kloridnih kanala (lubiproston), ili agonista gvanilat-ciklaze (linaklotid) koji su se pokazali djelotvornima u liječenju SIC-a u kojem prevladava konstipacija.

6.2.2.1. Osmotski laksativi

Fekalna je tekućina izotonična diljem debelog crijeva, a ono ju ne može niti koncentrirati niti razrijediti. Osmotski laksativi su topljivi, neapsorbljivi spojevi čija osmotska aktivnost čini stolicu tekućom i povećava sadržaj vode u fecesu.

Mlijeko magnezita (magnezijev hidroksid) je tipičan osmotski laksativ koji se koristi u liječenju SIC-a. Međutim, ne bi ga trebalo upotrebljavati dulje vrijeme u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom zbog rizika od hipermagnezijemije. Može ga se uzimati dvaput dnevno jednu do dvije čajne žličice pomiješane s vodom.

Sorbitol i laktuloza (Duphalac®, Lactulose-MIP®, Portalak®) su šećeri koji se ne apsorbiraju i koje metaboliziraju crijevne bakterije dovodeći do vjetrova i proljeva. Mogu se koristiti za liječenje konstipacije u SIC-u u dozi od 1 do 2 čajne žlice dnevno.

Polietilenglikol (PEG) je inertni, neapsorbirajući, osmotski aktivni šećer koji se može davati u refrakternim slučajevima. Daje se u dozi od 17g otopljenih u 237 ml tekućine. Ne uzrokuje elektrolitske poremećaje te je njegova primjena sigurna.

Magnezijev citrat je purgativ koji dovodi do pražnjenja crijeva unutar 3 sata. Kod uzimanja ovog lijeka, bolesnici moraju obratiti pozornost na redovitu i dovoljnu hidrataciju u svrhu kompenzacije gubitaka stolicom. Uzima se u dozi od 200-300 ml dnevno.

6.2.2.2. Stimulirajući laksativi

Lijekovi iz ove skupine potiču motoričku aktivnost debelog crijeva raznim mehanizmima koji nisu potpuno jasni. Pretpostavlja se da dolazi do stimulacije crijevnog živčanog sustava i sekrecije tekućine i elektrolita iz debelog crijeva. Novija istraživanja pokazuju da je dugotrajna primjena lijekova ove skupine vjerojatno sigurna, međutim, i dalje postoje ozbiljni razlozi za zabrinutost vezano uz moguću ovisnost i uništenje mijenteričkog spleta.

Sena (Purisan®, Bekunis®, Holyplant®, Verolax Senna®, Planinski čaj za čišćenje®) je tipičan predstavnik ove skupine, a ubraja se u skupinu antrakinona. Ovaj se laksativ slabo apsorbira, a nakon hidrolize u crijevu potiče crijevnu motoriku 6 do 12 sati nakon oralne primjene i unutar 2 sata kada se primjenjuje rektalno. Daje se u tabletama, kapsulama ili čaju. Kronična primjena dovodi do smeđe pigmentacije debelog crijeva (*melanoza*).

Bisakodil (Dulcolax®, Laxadin®) pripada skupini difenilmetana, a dostupan je u obliku čepića za rektalnu primjenu (10 mg) i tableta za oralni unos (5 mg). Djeluje u roku od 6 do 10 sati nakon oralne i 30 do 60 minuta nakon rektalne primjene. Siguran je i za dugotrajnu uporabu.

6.2.2.3. Lubiproston

Lubiproston je derivat prostanoične kiseline koji djeluje kao aktivator kloridnih kanala tipa 2 (CLC-2) u tankome crijevu, te je odobren za liječenje žena sa SIC-om u kojem prevladava teška konstipacija i koji je refraktoran na ostale oblike terapije. Stimulacija CLC-2 dovodi do povećanog izlučivanja kloridima bogate tekućine, što izravno potiče crijevni motilitet i skraćuje vrijeme prolaska sadržaja kroz crijevo. Ima minimalnu sustavnu apsorpciju, ali svrstan je u C-kategoriju zbog povećanog gubitka ploda na pokusima u zamorčadi i ne smije se davati trudnicama. Najčešće nuspojave su mučnina i proljevi.

U drugoj fazi kliničkog ispitivanja pokazano je da primjena lubiprostona u tri različite doze (8 μg, 16 μg i 24 μg dvaput dnevno) značajno poboljšava abdominalnu nelagodu i skale boli u usporedbi s placebom nakon jednog mjeseca ($p = 0.023$). Nakon dva mjeseca, svi bolesnici koji su uzimali lubiproston imali su značajno bolje rezultate na skalama boli i abdominalnoj nelagodi ($p = 0.039$) Također, liječenje lubiprostonom pokazalo je značajno veću učestalost ($p = 0.020$) nuspojava poput proljeva i mučnine (63). Kombinirana analiza dvaju kliničkih ispitivanja u trećoj fazi na 1171 bolesniku sa SIC-om u kojem prevladava konstipacija, pokazala su da oni koji su uzimali lubibroston 8 μg dvaput dnevno imaju

značajno veće olakšanje simptoma u usporedbi s placebom (p = 0.001) (64). Ovi nalazi pokazuju pozitivan klinički učinak lubiprostona na simptom konstipacije.

Odobrena doza za liječenje SIC-a je 8 μg dvaput dnevno.

6.2.2.4. Linaklotid

Linaklotid je peptidni agonist gvanilat-ciklaze 2C (GC-C). Aktivacija GC-C povisuje razine cikličnog gvanozin monofosfata (cGMP) koji putem ionskih kanala stimulira sekreciju klorida i bikarbonata u crijevni lumen. Povišena koncentracija navedenih iona rezultira ubrzanjem prolaska sadržaja kroz crijeva i povećanjem količine crijevne tekućine. Isto tako, aktivacijom cGMP-a, linaklotid smanjuje aktivaciju osjetnih neurona debelog crijeva, smanjuje bol, i aktivira motorne neurone debelog crijeva što pospješuje kontrakcije glatkih mišića.

U fazi IIb kliničkog ispitivanja, abdominalna bol u bolesnika sa SIC-om koji su uzimali linaklotid značajno je smanjena, a srednje promjene na 5-bodovnoj skali bile su -0.71 za doze od 75 i 150 μg, -0.90 za dozu od 300 μg i -0.86 za dozu od 600 μg, te -0.49 za placebo (p = 0.03) (65). Druga studija (66) koja je obuhvatila 800 bolesnika u trećoj fazi kliničkog ispitivanja, usporedila je bolesnike koji su kroz 12 tjedana primali 290 μg linaklotida, sa bolesnicima koji su dobili placebo. Studija je uključila 12-tjedni režim liječenja, kao i 4-tjedni period simptoma odvikavanja. Bolesnici koji su uzimali linaklotid prijavili su 30% smanjenje abdominalne boli kroz minimalno 6 tjedana terapije (50.1% prema 37.5%; p = 0.0003), te povećanje u učestalosti spontanih probavnih kretnji (48.6% prema 29.6%, p < 0.0001).

Također, oni koji su ostali na tretmanu linaklotidom i tijekom perioda od 4 tjedna simptoma odvikavanja, održali su poboljšano stanje, a oni koji su prešli na placebo prijavili su pogoršanje simptoma i povratak na prethodno stanje. Najčešće opisana nuspojava je proljev koji je blag do umjeren, te samoizlječiv.

Doza preporučena za liječenje SIC-a u kojem prevladava konstipacija je 290 μg oralno jedanput dnevno najmanje 30 minuta prije prvog jutarnjeg obroka.

6.2.2.5. Tegaserod

Tegaserod je selektivni parcijalni agonist 5-HT_4 receptora. 5-HT_4 receptori su u povećanom broju nađeni na enteričkim neuronima i stanicama glatkih mišića, a njihova stimulacija vodi do otpuštanja acetilkolina i prokinetičkih učinaka. Prema mnogim kratkotrajnim i dugotrajnim studijama tegaserod je superiorniji placebu u olakšanju globalnih simptoma SIC-a, abdominalne boli i konstipacije (67). Međutim, u sustavnom pregledu (68) kliničkih ispitivanja, otkrivena je povećana incidencija kardiovaskularnih događaja u bolesnika liječenih tegaserodom u usporedbi s placebom ($p = 0.02$), te je stoga lijek povučen s tržišta.

6.2.3. Proljev

U liječenju proljeva prvo je potrebno isključiti moguće stresore koji uzrokuju egzacerbaciju simptoma. Pomaže vođenje dnevnika ne samo unesene hrane, već događaja i situacija koje koreliraju s pojavom proljeva. Kada su stresori poznati, može se početi s

primjenom konzervativne terapije antidijaroicima, posebice loperamidom. Postoje saznanja da kolestiramin pomaže bolesnicima u kojih prevladava proljev, a provedeno je i mnogo studija o učinku alosetrona i TCA.

6.2.3.1. Loperamid (Imodium®, Lopedium®, Lordiar®, Seldiar®)

Loperamid je agonist opioidnih μ-receptora u mijenteričkom spletu debelog crijeva. Njegovim vezanjem za μ-receptore usporava se prolazak sadržaja kroz crijevo, povećava se apsorpcija iona i vode iz intestinalnog lumena, te se povećava tonus analnog sfinktera u mirovanju. Ne prolazi krvno-moždanu barijeru te je pogodan za liječenje proljeva i ima prednost nad difenoksilatom i ostalim opioidima u liječenju SIC-a. Također se koristi za smanjenje postprandijalne urgencije povezane s naglašenim odgovorom debelog crijeva na objedovanje, te kao sredstvo poboljšanja kontrole za vrijeme djelovanja očekivanog stresora. Glavna mu je nuspojava konstipacija.

Četiri randomizirane, kontrolirane kliničke studije procijenile su učinak loperamida u liječenju SIC-a i proljeva (69) i opći zaključak je da loperamid smanjuje učestalost i popravlja konzistenciju stolice u znatno većem postotku nego placebo. Međutim, učinak na abdominalnu bol i nadutost nije statistički značajan.

Početna doza iznosi 4 mg dnevno, no može se povećati na 8 mg dnevno. Tolerancija na antidijaroički učinak loperamida se ne razvija i stoga nije potrebno daljnje povećavanje doze.

6.2.3.2. Kolestiramin

Ovaj lijek spada u skupinu vezivača žučnih soli (smole). Smole mogu ublažiti proljev uzrokovan malapsorpcijom žučnih kiselina i koristi se u liječenju Crohnove bolesti nakon kirurških resekcija tankog crijeva. Međutim, u mnogim sredinama kolestiramin je druga linija terapije za SIC u kojem prevladava proljev. Obrazloženje za takav postupak leži u tome da se mnogi bolesnici s malapsorpcijom žučnih kiselina pogrešno dijagnosticiraju kao SIC.

6.2.3.3. Alosetron

Alosteron je potentni, selektivni antagonist 5-HT_3 receptora. U gastrointestinalnom sustavu 5-HT_3 receptori nalaze se na postsinaptičkim enteričkim neuronima i aferentnim osjetnim vlaknima. Blokada tih receptora zaustavlja neugodne visceralne osjete poput mučnine, nadutosti i bolova. Osim toga, blokada receptora na završetcima crijevnih kolinergičnih neurona inhibira pokretljivost, posebno u silaznom dijelu debelog crijeva, povećavajući ukupno vrijeme prolaska crijevnog sadržaja, te inducira rektalnu relaksaciju.

Alosetron u dozi od 1 i 2 mg dvaput dnevno pruža adekvatno olakšanje boli i nelagode u ženskih bolesnica sa SIC-om u usporedbi s placebom ($p < 0.05$) (70). U nekoliko studija pokazano je da alosetron olakšava i mnoge druge simptome SIC-a poput učestalosti i konzistencije stolice i posebice fekalne urgencije. Bolesnici sa simptomima teške fekalne urgencije procjenjivani su 12 tjedana dok su uzimali alosetron, i pokazano je da su postigli bolju kontrolu urgencije, za razliku od bolesnika na placebu (medijan 66% dana prema

medijanu od 43% dana; $p < 0.001$) (71). U studijama provedenim na muškarcima, pokazao je znatno manju korist.

Ozbiljni štetni učinci spriječili su širu primjenu alosetrona. Opstipacija nastaje u do 30% liječenih bolesnika sa SIC-om u kojem prevladava proljev, a u do 10% njih zbog toga je potrebno prekinuti liječenje. Epizode ishemičnog kolitisa kao najteže komplikacije vide se u 3:1000 liječenih, a opisani su i smrtonosni slučajevi. Uzevši u obzir navedeno, alosteron je 2000. godine povučen iz uporabe. Ipak, danas je u nekim zemljama svijeta liječenje alosetronom odobreno za žene s teškim i refrakternim oblikom SIC-a koje su informirane o korisnim i štetnim učincima lijeka.

Doza iznosi 1 mg po danu prva četiri tjedna, a 1-2 mg nakon toga.

6.2.4. Uloga antibiotika u liječenju SIC-a

Uzevši u obzir predložene patofiziološke mehanizma nastanka SIC-a, primjena antibiotika mogla bi biti od koristi nekim bolesnicima. Po nekim studijama, bakterijsko prerastanje tankog crijeva utvrđeno je u 4-80% bolesnika sa SIC-om (6). Ove varijacije mogu se objasniti heterogenom populacijom bolesnika, različitim dijagnostičkim testovima, i drukčijim referentnim vrijednostima. Antibiotici ne pomažu samo u bakterijskom prerastanju, već mijenjaju crijevnu mikrofloru i općenito smanjuju broj bakterija i tako neizravno smanjaju stvaranja crijevnih plinova.

Neomicin je proučen na 111 bolesnika sa SIC-om, a analiza namjere liječenja pokazala je 35% smanjenje u miješanim skorovima grupe koja je liječena u usporedbi sa smanjenjem od 11.4% u grupe koja je primila placebo ($p < 0.05$). Nisu prijavljeni štetni učinci (6).

Učinak metronidazola istražen je u studiji na 45 bolesnika sa SIC-om, a srednji skor simptoma smanjio se s 24.0 na 10.9 u grupe koja je primala metronidazol, nasuprot smanjenju s 24.6 na 18.1 u grupe koja je primala placebo (72).

Nekoliko studija (6) pokazalo je da rifaksimin poboljšava skorove globalnih simptoma SIC-a i simptome poput nadutosti. U najveće dvije studije, TARGET 1 i TARGET 2, 1258 bolesnika sa SIC-om bez konstipacije liječeno je s 550 mg rifaksimina ili placeba triput dnevno kroz dva tjedna i zatim praćeno kroz 10 tjedana. Ustanovljeno je da su bolesnici na rifaksiminu imali bolje rezultate u pogledu globalnih simptoma SIC-a (skupno: 41% prema 32%; omjer izgleda 1.53; $p < 0.001$) i nadutosti (skupno: 40% prema 30%; omjer izgleda 1.56; $p < 0.001$).

7. ZAKLJUČAK

SIC je heterogeni poremećaj koji nastaje kao posljedica mnogih etioloških čimbenika. Trenutno liječenje usmjereno je na prevenciju egzacerbacija i kontrolu simptoma. Danas se ispituje velik broj novih lijekova i metoda liječenja i stoga je bitno svakom bolesniku pristupiti individualno. Bolesniku treba objasniti da je sindrom kroničan i benigan, te mu je potrebno postaviti realne ciljeve za unaprjeđenje kvalitete života i poticati ga na zdrav životni stil. Većina bolesnika ima blage simptome i ta skupina najbolje odgovara na terapiju koja uključuje uspostavljanje dobrog odnosa liječnik-bolesnik, edukaciju, i promjene prehrambenih navika. Manji postotak bolesnika izražava umjereno teške simptome koji se obično pojačavaju pri stresnim situacijama i razdobljima. Liječenje takvih bolesnika zasniva se na farmakološkim principima. Najmanji broj bolesnika ima simptome teške naravi i refrakterne na većinu oblika terapije i njih se najviše viđa u gastroenterološkim ambulantama i najčešće se hospitaliziraju. Tim bolesnicima je potrebno uvesti antidepresive, a može se pokušati i s metodama psihoterapije.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Tajani Filipec Kanižaj na ukazanoj pomoći, darovanom vremenu i stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem i svim prijateljima i kolegama koji su me savjetovali i pružili mi korisne informacije.

Najviše zahvaljujem svojoj majci i bratu koji su mi omogućili studiranje ovog fakulteta i bili neizmjerna podrška tokom svih 6. godina studija.

9. LITERATURA

1. Osler W. The principles and practice of medicine. New York: Appleton & Co, 1892.
2. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10: 712–721.
3. Irritable Bowel Syndrome in Croatia Petra Grubic, Dragan Jurcic, Barbara Ebling, Rudika Gmajnic, Bojana Nikolic, Sanda Pribic, Ante Bilic, Maja Tolusic Levak. Coll. Antropol. 2014; 38(2): 565–570
4. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. Dig Dis Sci. 1993; 38(9): 1569–1580.
5. Howell S, Talley NJ, Quine S, Poulton R. The irritable bowel syndrome has origins in the childhood socioeconomic environment. Am J Gastroenterol. 2004; 99(8): 1572–1578
6. Halland M, Saito YA. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments. BMJ 2015; 350: h1622.
7. Nellesen D, Yee K, Chawla A, Lewis BE, Carson RT. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. J Manag Care Pharm 2013; 19: 755–64.
8. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? Gastroenterology. 2002; 122: 1140–56.

9. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2001; 120: 652-68.
10. Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. Gastroenterology 2002; 122: 1748-1755
11. Fukudo S, Kaneko H, Akiho H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. J Gastroenterol. 2015; 50(1): 11–30
12. Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. Clin Chim Acta 2009; 403: 47–55.
13. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation-and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2006; 130: 34–43.
14. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2004; 126: 1657–64.
15. Ritchie, J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable bowel syndrome. Gut. 1973; 6: 125-132.
16. Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ. Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. Gut. 1990; 31(4): 458-62.
17. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 1995; 109(1): 40-52.

18. Cook IJ, van Eeden A, Collins SM. Patients with irritable bowel syndrome have greater pain tolerance than normal subjects. Gastroenterology. 1987; 93(4): 727-33.
19. Valdez-Morales EE, Overington J, Guerrero-Alba R, Ochoa-Cortes F, Ibeakanma CO, Spreadbury I, Bunnett NW, Beyak M, Vanner SJ. Sensitization of peripheral sensory nerves by mediators from colonic biopsies of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients: a role for PAR2. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1634-1643.
20. Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, Delaney C, Thompson DG, Aziz Q. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. Gastroenterology 2004; 126: 683-692.
21. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, Cardoso S, Familoni B, Bremer J, Karas J. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. Gastroenterology. 1994; 106: 945–950.
22. Soares RL. Irritable bowel syndrome: A clinical review. World J Gastroenterol. 2014; 20: 12144–60.
23. Barreau F, Cartier C, Leveque M, Ferrier L, Moriez R, Laroute V, Rosztoczy A, Fioramonti J, Bueno L. Pathways involved in gut mucosal barrier dysfunction induced in adult rats by maternal deprivation: corticotrophin-releasing factor and nerve growth factor interplay. J Physiol. 2007; 580: 347–356.
24. Saunders PR, Santos J, Hanssen NP, Yates D, Groot JA, Perdue MH. Physical and psychological stress in rats enhances colonic epithelial permeability via peripheral CRH. Dig Dis Sci 2002; 47: 208-215.

25. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 707-717.
26. Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, Leroi AM, Déchelotte P, Ménard JF, Ducrotté P, Coëffier M. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. Am J Gastroenterol 2011; 106: 2165-2173.
27. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, Malinen E, Apajalahti J, Palva A. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. Gastroenterology 2007; 133: 24-33.
28. Parkes GC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1557-1567.
29. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 412-419.
30. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3503-3506.

31. Chatterjee S, Park S, Low K, Kong Y, Pimentel M. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. Am J Gastroenterol 2007; 102: 837-841.
32. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. Q J Med. 1962; 31: 307–322.
33. Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, Underwood JE, Read NW. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. Gut. 1999; 44: 400–406.
34. Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJ, Bouma G: Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain?. J Gastrointestin Liver Dis. 2013, 22: 435-440.
35. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. Gastroenterology. 2013; 145: 320–8.
36. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 19: 245–51.
37. Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, Mitchell CM, Cramer EM, Lowman BC, Burger AL. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 1988; 95: 701–708

38. Camilleri M, Busciglio I, Carlson P, et al. Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008; 295: 219–25.
39. Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, et al. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. Neuroimage. 2009; 47: 946–51.
40. Kilpatrick LA, Labus JS, Coveleskie K, et al. The HTR3A polymorphism c. -42C[T is associated with amygdala responsiveness in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2011; 140: 1943–51.
41. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006; 130: 1480–91.
42. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. Br Med J 1978; 2: 653-654.
43. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology 2016; 150: 1262–1279.
44. Khan M., Nusrat S, Khan M, Nawras A, Bielefeldt K. Low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: is it ready for prime time? Dig Dis Sci 2015; 60: 1169–1177.
45. Muir J, Gibson P. The low FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. Gastroenterol Hepatol 2013; 9: 450–452.
46. Foxx-Orenstein AE. New and emerging therapies for the treatment of irritable bowel syndrome: an update for gastroenterologists. Ther Adv Gastroenterol 2016; 9(3): 354-375.

47. Dainese R, Serra J, Azpiroz F, et al. Effects of physical activity on intestinal gas transit and evacuation in healthy subjects. Am J Med 2004;116:536-9.
48. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Outcome of biofeedback therapy in dyssynergic defecation patients with and without irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol 2011; 45: 593-8.
49. Dinan TG, Quigley EMM, Ahmed SMM, Scully P, O'Brien S, Omahony L, et al. hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? Gastroenterology. 2006; 130(2): 304-11.
50. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2011;141(5):1792-801.
51. Moraes-Filho JP, Quigley EM. The intestinal microbiota and the role of probiotics in irritable bowel syndrome: a review. ArqGastroenterol. 2015; 52(4): 331-8.
52. Madisch A, Holtmann G, Plein K, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 271-9.
53. Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with Chinese herbal medicine: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1585-9.
54. Sallon S, Ben-Arye E, Davidson R, et al. A novel treatment for constipation-predominant irritable bowel syndrome using Padma Lax, a Tibetan herbal formula. Digestion 2002; 65: 161-71.

55. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Clin Gastroenterol 2014; 48: 505-12.
56. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 13: 1–13.
57. Schaefert R, Klose P, Moser G, Hauser W. Efficacy, tolerability, and safety of hypnosis in adult irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. Psychosom Med. 2014; 76(5) :389-98.
58. Li L, Xiong L, Zhang S, Yu Q, Chen M. Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. J Psychosom Res. 2014; 77(1): 1–12.
59. Rajagopalan M, Kurian G, John . Symptom relief with amitriptyline in the irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol. 1998; 13(7): 738-41.
60. Vahedi H, Merat S, Momtahen S, Kazzazi AS, Ghaffari N, Olfati G, Malekzadeh R. . Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27(8): 678-84.
61. Greenbaum DS, Mayle JE, Vanegeren LE, Jerome JA, Mayor JW, Greenbaum RB, Matson RW, Stein GE, Dean HA, Halvorsen NA. Effects of desipramine on irritable bowel syndrome compared with atropine and placebo. Dig Dis Sci. 1987; 32(3): 257-66.
62. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, Talley NJ, Quigley EM. American College of Gastroenterology Task Force on

Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2009; 104(Suppl 1): S1–35.

63. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, et al. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 685-96.
64. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 329-41.
65. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterology 2010; 139: 1877-86
66. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1714-24;
67. Chey WD, Maneerattaporn M, Saad R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. Gut Liver 2011; 5: 253-266.
68. Thompson CA. Novartis suspends tegaserod sales at FDA’s request. Am J Health Syst Pharm 2007; 64:1020.
69. Lacy BE, Weiser K, De Lee R. Review: the treatment of irritable bowel syndrome. Therap Adv Gastroenterol. 2009; 2: 221–238.

70. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, McSorley D, Mangel AW. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2000; 355: 1035-1040.
71. Olden KW. Targeted therapies for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Clin Exp Gastroenterol. 2012; 5: 69–100.
72. Nayak AK, Karnad DR, Abrahaam P, et al. Metronidazole relieves symptoms in irritable bowel syndrome: the confusion with so-called 'chronic amebiasis'. Ind J Gastroenterol 1997; 16: 137–139.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 3. ožujka 1992. godine u Republici Hrvatskoj. Osnovnu školu i gimnaziju završio sam u Petrinji. Tečno govorim engleski i njemački jezik. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam akademske godine 2010./2011. Na trećoj godini studija nagrađen sam Dekanovom nagradom za uspjeh. U 2015. godini sam sudjelovao na profesionalnoj studentskoj razmjeni u Maroku na odjelu opće kirurgije. Osnivač sam i voditelj Studentske sekcije za krirugiju. Također, godinu dana sam bio demonstrator iz kliničke propedeutike na odjelu za gastroenterologiju Kliničke bolnice Sestre milosrdnice.