

UDK 616.34-009-085
COBISS.SR-ID 191798537

SINDROM IRITABILNOG CREVA: KLINIČKI PRISTUP I TERAPIJSKE STRATEGIJE

Zoran Joksimović (1), Dušan Bastać (1), Snežana Pavlović (2)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA „DR BASTAĆ“ ZAJEČAR; (2) SPECIJALISTIČKA ORDINACIJA ZA INTERNU MEDICINU „DR PAVLOVIĆ KARDIOLOGIJA“ BEOGRAD

Sažetak: Sindrom iritabilnog creva (engleski-Irritable bowel syndrome - IBS) je hronični funkcionalni poremećaj gastrointestinalnog trakta, koji karakteriše rekurentni bol u trbuhu udružen sa promenama učestalosti i konzistenciji stolice. Simptomi variraju u intenzitetu i učestalosti. IBS se klasifikuje u podtipove : IBS-D sa dijarejom, IBS-C sa zatvorom, mešoviti oblik IBS-M i neklasifikovani oblik IBS-U. Etiopatogeneza je multifaktorska, uključujući visceralnu hiperalgeziju, promene u obradi signala u centralnom nervnom sistemu, poremećaj motiliteta, imunološku aktivaciju, disbiozu mikrobiote i povećanu propustljivost crevne sluzokože. Psihološki faktori, stres i trauma u detinjstvu dodatno modifikuju simptome. Prevalencija IBS-a se procenjuje na 10–15% opšte populacije, sa većom učestalošću kod žena i osoba mlađih od 50 godina. Genetski i porodični faktori doprinose predispoziciji, dok akutni gastroenteritis i postinfektivni oblici predstavljaju važan etiološki okidač. Epidemiološki podaci ukazuju na stabilnost prevalencije tokom vremena, uz spontanu remisiju kod dela pacijenata. Dijagnostički pristup zasniva se na Roma IV kriterijumima i pozitivnoj dijagnozi, uz isključenje alarmnih simptoma i selektivnu laboratorijsku obradu. Terapija se individualizuje prema podtipu, dominantnim simptomima i psihosocijalnom opterećenju. Osnovne intervencije uključuju edukaciju, dijetetske mere i farmakoterapiju, dok neuromodulatori, probiotici i psihološke intervencije imaju važnu ulogu kod pacijenata sa izraženom visceralnom hipersenzitivnošću ili refraktnim simptomima. Razumevanje IBS-a kroz biopsihosocijalni model omogućava racionalan, personalizovan pristup dijagnostici i terapiji, sa ciljem smanjenja simptoma, poboljšanja funkcionalnog statusa i kvaliteta života pacijenata. Psihološke terapije i komplementarni pristupi, uključujući kognitivno-bihevioralnu terapiju, hipnoterapiju i tehnike redukcije stresa, doprinose dugoročnom poboljšanju kvaliteta života obolelih.

Ključne reči: sindrom iritabilnog creva, bol u trbuhu, opstipacija, dijareja

UVOD

Sindrom iritabilnog creva (IBS) predstavlja hronični poremećaj interakcije između gastrointestinalnog trakta i centralnog nervnog sistema, koji se klinički manifestuje rekurentnim bolom u trbuhu udruženim sa promenama u učestalosti i/ili konzistenciji stolice. Prema savremenoj klasifikaciji funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja, IBS pripada grupi poremećaja interakcije creva i mozga, kod kojih su simptomi prisutni u odsustvu strukturnih, biohemijskih ili inflamatornih promena koje bi ih u potpunosti objasnile. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih kriterijuma, uz isključivanje alarmnih znakova koji bi upućivali na organsku patologiju [1]. Iako se tradicionalno označava kao „funkcionalni“ poremećaj, savremena istraživanja ukazuju da IBS nije sinonim za odsustvo patofizioloških promena, već odražava poremećaj regulacije na više nivoa – neuralnom,

imunološkom, mikrobiološkom i neuroendokrinom. Upravo odsustvo jasnih morfoloških nalaza često je dovelo do potcenjivanja težine sindroma, iako je njegov uticaj na kvalitet života uporediv sa hroničnim inflamatornim bolestima creva i drugim dugotrajnim oboljenjima [2].

IBS je hronično stanje sa fluktuirajućim tokom, karakterisano periodima pogoršanja i remisije. Simptomi često uključuju nadimanje, osećaj nepotpunog pražnjenja, urgentnost ili naprezanje pri defekaciji, a njihova izraženost ne mora korelirati sa objektivnim nalazima. Upravo nesrazmera između subjektivnog intenziteta tegoba i minimalnih laboratorijskih ili endoskopskih promena predstavlja jedan od dijagnostičkih i terapijskih izazova u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Posebnu dimenziju sindroma čini visoka učestalost ekstraintestinalnih manifestacija. Kod obolelih se češće registruju hronični bolni sindromi, uključujući fibromijalgiju, hronični

karlični bol i tenziju glavobolju, kao i sindrom hroničnog umora, poremećaji temporomandibularnog zgloba, nekardijalni bol u grudima i urinarne tegobe. Anksiozni i depresivni poremećaji takođe su češći u ovoj populaciji. Ova komorbidnost ukazuje na zajedničke mehanizme centralne senzibilizacije i poremećaja obrade bola, što dodatno potvrđuje sistemsku prirodu poremećaja.

Savremeni pristup IBS-u pomera fokus sa isključivo gastrointestinalnih simptoma ka širem konceptu poremećaja regulacije osovine mozak-crevo. Interakcija između enteričnog nervnog sistema, autonomne regulacije, mikrobiote, imunološkog odgovora i psiholoških faktora oblikuje individualni fenotip bolesti. Ovakvo razumevanje ima neposredne terapijske implikacije, jer objašnjava zašto univerzalni terapijski pristup često daje ograničene rezultate i zašto je personalizacija lečenja od posebnog značaja [3]. Uprkos tome što IBS ne povećava mortalitet niti dovodi do progresivnog oštećenja creva, njegov javnozdravstveni značaj je veliki. Sindrom je povezan sa učestalim konsultacijama lekara, dijagnostičkim procedurama i smanjenom radnom produktivnošću. Psihološki teret, stigmatizacija i hronična priroda simptoma dodatno utiču na kvalitet života pacijenata. [4] Razumevanje IBS-a zahteva integrativni pristup koji objedinjuje kliničke kriterijume, epidemiološke podatke i savremena saznanja o patofiziološkim mehanizmima. U tom kontekstu, sindrom iritabilnog creva treba posmatrati ne kao jedinstvenu bolest, već kao heterogeni klinički entitet sa različitim dominantnim mehanizmima, što otvara prostor za precizniji dijagnostički i terapijski pristup.

Epidemiologija

Sindrom iritabilnog creva predstavlja jedan od najčešćih poremećaja digestivnog sistema u opštoj populaciji. Studije zasnovane na populaciji često procenjuju prevalenciju sindroma iritabilnog creva od 10% do 15%, i incidencu IBS na 1-2% godišnje. Prevalencija se značajno razlikuje među zemljama. Najniža prevalencija je u Francuskoj (1,1%), a najviša u Meksiku (35,5%); prevalencija od 7,1% je pronađena u SAD/Evropi/Australiji/Novom Zelandu. Približno 50% ljudi sa IBS-om prijavljuje simptome koji počinju pre 35. godine života. Adolescentkinje i mlade odrasle žene najčešće su pogođene IBS-om. U zapadnim

zemljama, žene imaju 2-3 puta veću verovatnoću da razviju IBS nego muškarci, iako na indijskom potkontinentu muškarci predstavljaju 70-80% pacijenata sa IBS-om [5]. Razlike u prevalenciji delimično su posledica metodoloških faktora, uključujući upotrebu različitih verzija Roma kriterijuma, ali i kulturnih i zdravstvenih obrazaca koji utiču na javljanje lekaru. Geografske varijacije su izražene, sa višom prevalencijom u pojedinim delovima Azije i u nekim evropskim zemljama, dok su u drugim regionima zabeležene niže stope. Razlozi ove razlike verovatno uključuju hormonske faktore, razlike u percepciji i obradi bola, kao i obrasce traženja zdravstvene zaštite. Sindrom se najčešće dijagnostikuje kod osoba mlađih od 50 godina, dok je prevalencija niža u starijoj populaciji. Ova razlika može odražavati spontanu remisiju simptoma kod dela pacijenata, ali i promene u percepciji tegoba ili obrascima javljanja lekaru. Najveća prevalencija je primećena kod obrazovanih, bogatih, studenata i mlađih osoba. [6]. Međutim, IBS je univerzalno prisutan poremećaj, bez obzira na etničku ili kulturnu pripadnost, što potvrđuje njegov multifaktorski karakter.

Porodična agregacija IBS-a ukazuje na genetsku komponentu, ali i na uticaj zajedničkih faktora sredine. Studije pokazuju da je sindrom približno dvostruko češći kod rođaka prvog stepena srodstva u poređenju sa opštom populacijom. Ipak, precizan doprinos genetskih faktora u odnosu na naučene obrasce ponašanja i zajedničke stresore ostaje predmet istraživanja.

Značajan epidemiološki entitet predstavlja postinfektivni IBS. Nakon akutnog gastroenteritisa, rizik razvoja hroničnih simptoma kompatibilnih sa IBS-om višestruko je povećan. Ovaj rizik je posebno izražen kod težih infekcija, produženog trajanja simptoma i prisustva psiholoških stresora u periodu oporavka. Pokrenut bakterijskim ili virusnim infekcijama, uključuje perzistentnu upalu niskog stepena, izmenjenu propustljivost creva i izmenjenu mikrobiotu i jasno demonstrira vezu između inflamacije, imunološke aktivacije i dugotrajnih promena u neuromišićnoj funkciji creva [7].

Psihosocijalni faktori imaju i epidemiološki značaj. Hronični stres, traumatska iskustva u detinjstvu i nepovoljni životni događaji povezani su sa većim rizikom razvoja IBS-a i težim tokom bolesti. Ovi faktori ne deluju

izolovano, već kroz modulaciju osovine mozak-crevo i percepcije visceralnih signala. [8].

Prirodni tok IBS-a je varijabilan. U populacionim studijama prevalencija pokazuje relativnu stabilnost tokom vremena, ali kod 10-40% pacijenata dolazi do remisije simptoma tokom višegodišnjeg praćenja. Sindrom retko prelazi u organsku bolest i nije povezan sa povećanim mortalitetom, ali je povezan sa značajnim smanjenjem kvaliteta života i povećanom potrošnjom zdravstvenih resursa. [9]

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza sindroma iritabilnog creva (IBS) nije u potpunosti razjašnjena, ali se danas smatra rezultatom kompleksne interakcije genetskih, neurobioloških, imunoloških, mikrobioloških i psihosocijalnih faktora. Savremeni koncept zasniva se na biopsihosocijalnom modelu, prema kojem genetska predispozicija, u kombinaciji sa faktorima sredine – poput akutnih gastrointestinalnih infekcija, hroničnog stresa i nepovoljnih događaja u ranom detinjstvu – dovodi do poremećaja regulacije osovine mozak-crevo. IBS se stoga posmatra kao poremećaj regulacije, a ne strukture, pri čemu se patofiziološki mehanizmi razlikuju po intenzitetu i kombinaciji među pojedinim podtipovima pacijenata [10].

Jedan od centralnih mehanizama je **visceralna hipersenzitivnost**. Kod približno 60% pacijenata dokazan je snižen prag percepcije mehaničkih i hemijskih stimulusa u digestivnom traktu. Periferna senzibilizacija enteričnih neurona, ali i pojačana centralna obrada bola, dovode do intenzivnije percepcije inače fizioloških stimulusa. Slikovne studije centralnog nervnog sistema ukazuju na povećanu aktivaciju prednjeg cingularnog korteksa i amigdale – regija uključenih u emocionalnu obradu bola – uz smanjenu aktivaciju prefrontalnog korteksa, koji učestvuje u kognitivnoj modulaciji. Ove promene ukazuju na centralnu amplifikaciju visceralnih signala i objašnjavaju zašto bol kod IBS-a nije proporcionalan objektivnim nalazima [11].

Imunološka aktivacija niskog intenziteta predstavlja drugi važan mehanizam. Posebno je izražena kod postinfektivnog IBS-a, gde je dokumentovana povećana infiltracija T limfocita i mastocita u crevnoj sluzokoži. Mastociti, putem oslobađanja histamina, proteaza i citokina, doprinose senzibilizaciji

perifernih neurona i poremećaju barijerne funkcije epitela. Povećana koncentracija luminalnih proteaza dodatno pojačava aktivaciju enteričnog nervnog sistema. Ova mikroinflamacija, iako blaga, može imati dugotrajan efekat na neuromišićnu funkciju creva [12].

Poremećaji serotoninskog sistema takođe imaju značajnu ulogu. Serotonin (5-HT), koji se sintetise u enteroendokrinim ćelijama, ključan je regulator motiliteta, sekrecije i senzorne funkcije creva. Kod pacijenata sa IBS-om opisan je poremećen metabolizam serotonina, što doprinosi promenama tranzita. Motorički poremećaji uključuju pojačanu aktivnost na gladno i postprandijalno, kao i izmenjen odgovor na stres. Ubrzan tranzit prisutan je kod približno polovine pacijenata sa dijarejnim podtipom (IBS-D), dok je usporen tranzit karakterističan za deo pacijenata sa konstipacionim podtipom (IBS-C). Kod oko četvrtine bolesnika sa IBS-D utvrđeno je povećano prisustvo žučnih kiselina u kolonu, što doprinosi povećanoj sekreciji i motilitetu, dok njihovo smanjeno fenotipa [13].

Mikrobiota predstavlja još jedan ključni element u patogenezi. Meta-analize su pokazale izmenjen sastav crevne mikrobiote kod pacijenata sa IBS-om u poređenju sa zdravim kontrolama, uz smanjenu raznovrsnost i promene u zastupljenosti pojedinih bakterijskih rodova. Disbioza može uticati na sintezu serotonina, modulaciju imunološkog odgovora, produkciju kratkolančanih masnih kiselina i integritet epitelne barijere. Studije koje pokazuju poboljšanje simptoma nakon primene određenih antibiotika ili probiotika dodatno podržavaju ulogu mikrobiote u razvoju sindroma. Povećana intestinalna permeabilnost, dokumentovana kod dela pacijenata, predstavlja važnu kariku između stresa, mikrobiote i imunološke aktivacije, omogućavajući povećani prolaz antigena i senzibilizaciju imunološkog sistema [14].

Psihološki faktori i stres imaju značajan modulacioni efekat. Hronični stres, traumatska iskustva u detinjstvu i maladaptivni obrasci suočavanja, poput straha od katastrofe i stalnog straha i opreza od opasnosti, povezani su sa povećanom percepcijom simptoma. Aktivacija ose hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda dovodi do oslobađanja kortikotropin-oslobađajućeg faktora (CRF), koji utiče na autonomnu regulaciju, motilitet, sekreciju i imunološki odgovor. Eksperimentalni

modeli pokazuju da akutni stres povećava visceralnu osetljivost i propustljivost creva. Dominacija simpatičkog nad parasimpatičkim nervnim sistemom češće se registruje kod pacijenata sa izraženijim simptomima, iako uzročni odnos ostaje nedovoljno razjašnjen [15].

Genetska predispozicija predstavlja dodatni faktor rizika. Studije blizanaca pokazuju veću podudarnost simptoma IBS-a kod monozigotnih u odnosu na dizigotne blizance. Genomske analize identifikovale su varijante gena povezane sa funkcijom jonskih kanala, autonomnom regulacijom, kontraktilnošću glatkih mišića i mehaničkom osetljivošću. Kod manjeg broja pacijenata opisane su mutacije gena za enzim saharoza-izomaltaza, koje dovode do malapsorpcije ugljenih hidrata i kliničke slike slične IBS-u.

U celini posmatrano, IBS predstavlja heterogeni sindrom u kome se neuralni, imunološki, mikrobiološki i psihoneuroendokrini mehanizmi međusobno prepliću. Različite kombinacije i dominacija pojedinih patofizioloških puteva verovatno objašnjavaju kliničku raznolikost sindroma i različit terapijski odgovor. Ovakvo razumevanje etiopatogeneze otvara prostor za personalizovani terapijski pristup, zasnovan na identifikaciji dominantnog mehanizma kod pojedinačnog pacijenta.

Dijagnostički pristup

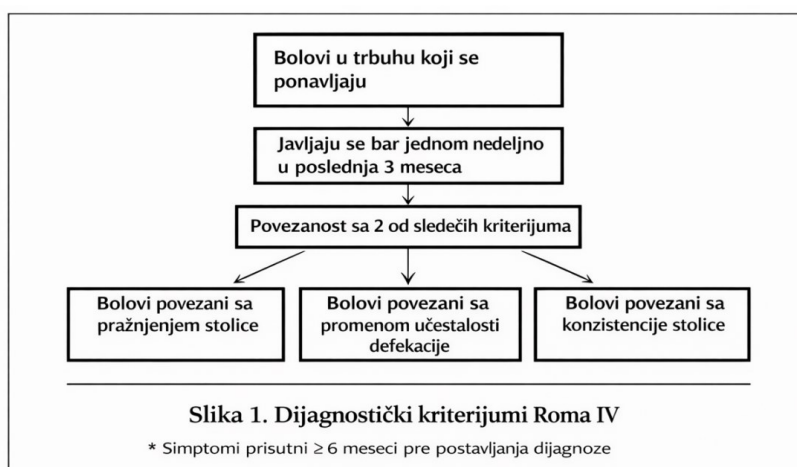
Savremeni dijagnostički pristup sindromu iritabilnog creva (IBS) zasniva se na konceptu postavljanja pozitivne kliničke dijagnoze, a ne isključivo na principu dijagnoze

isključenja. Ovakav pristup ima za cilj da smanji nepotrebne dijagnostičke procedure, skрати vreme do započinjanja terapije i umanjí anksioznost pacijenata.

Lečenje sindroma iritabilnog creva (IBS) zahteva temeljnu anamnezu i kliničku procenu, rezultate prethodnih dijagnostičkih testova i pažljivo praćenje. Polovina pacijenata sa IBS-om ima ekstraintestinalne simptome (glavobolja 23–45%, bol u leđima 27–81%, umor 36–63%, mijalgija 29–36%, dizurični simptomi 21–61%). Ekstraintestinalni simptomi su češći kod žena, posebno tokom menstruacije. U zavisnosti od težine simptoma i težine bolesti, pacijenti su podeljene u tri grupe prema skali težine simptoma IBS-a. Pacijenti u grupi sa blagim simptomima se obično leče na nivou primarne zdravstvene zaštite. Njihov kvalitet života nije značajno smanjen. Grupa sa umerenim simptomima se leči na nivou sekundarne zdravstvene zaštite, a grupa sa teškim simptomima se obično leči na tercijarnom nivou [16].

Dijagnoza se postavlja na osnovu **Roma IV kriterijuma** koji podrazumevaju kontinuirane tegobe pacijenta u poslednja 3 meseca, koje su se prvi put pojavile najmanje 6 meseci ranije. Osetljivost i specifičnost dijagnostičkih kriterijuma su 62,7% i 97,1%, respektivno.

To je rekurentni bol u trbuhu, prisutan u proseku najmanje jedan dan nedeljno u poslednja 3 meseca i povezan sa najmanje dva od sledećih kriterijuma: 1. pražnjenje stolice, 2. promena učestalosti stolice, 3. promena konzistencije stolice. Slika 1 [9].



Slika 1. Dijagnostički kriterijumi Roma IV

Drugi simptomi pored bola su: 1.abnormalna učestalost stolice (< 3 stolice nedeljno ili > 3 stolice dnevno), 2. naprezanje tokom defekacije, urgentnost defekacije ili osećaj 3. nepotpunog pražnjenja creva, iscedak sluzi [17]

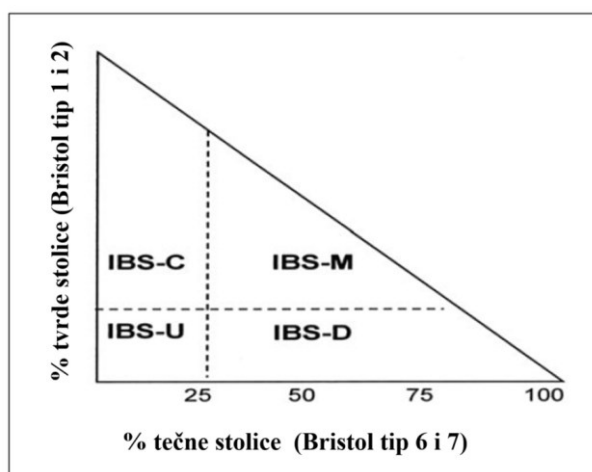
Prema prevladajućim simptomima koji prate hronični bol u trbuhu u poslednja 3 meseca, razlikujemo četiri **podtipa IBS-a**:

1. IBS sa pretežno zatvorom (IBS-C) – više od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 1 ili 2 na Bristolskoj skali stolice i manje od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 6 ili 7 na Bristolskoj skali stolice,

2. IBS sa pretežno dijarejom (IBS-D) – više od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 6 ili 7 na Bristolskoj skali stolice i manje od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 1 ili 2 na Bristolskoj skali stolice,

3. Mešoviti IBS (IBS-M) – više od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 1 ili 2 na Bristolskoj skali stolice i više od 25% pražnjenja creva sa rezultatom 6 ili 7 na Bristolskoj skali stolice Skala stolice Bristolska skala stolice,

4. Neopredeljeni IBS (IBS-U) – ispunjava dijagnostičke kriterijume za sindrom iritabilnog creva koji se ne može klasifikovati ni u jedan od navedenih podtipova . Slika 2 [9].



Slika 2. Podtipovi sindroma iritabilnog creva

Ključna komponenta inicijalne procene jeste identifikacija alarmnih simptoma koji mogu ukazivati na organsku bolest. U njih spadaju: neobjašnjeni gubitak telesne mase, gastrointestinalno krvarenje, anemija, noćni simptomi, porodična anamneza kolorektalnog karcinoma ili inflamatorne bolesti creva, kao i početak simptoma nakon 50. godine života. Prisustvo ovih znakova zahteva proširenu dijagnostiku, uključujući endoskopske i radiološke metode.

Kod pacijenata bez alarmnih simptoma preporučuje se ograničena inicijalna laboratorijska obrada. Ona obično uključuje kompletnu krvnu sliku, C-reaktivni protein (CRP) ili sedimentaciju eritrocita, kao i serološko testiranje na celijakiju, posebno kod bolesnika sa dijarejskim simptomima. Fekalni kalprotektin predstavlja koristan neinvazivni biomarker u diferencijaciji IBS-a od inflamatorne bolesti

creva, jer normalne vrednosti sa visokom verovatnoćom isključuju aktivnu inflamaciju [1].

Endoskopska evaluacija nije rutinski indikovana kod mlađih pacijenata bez alarmnih znakova. Međutim, kolonoskopija se preporučuje kod osoba starijih od 50 godina u skladu sa skrining preporukama za kolorektalni karcinom, kao i kod pacijenata sa perzistentnim ili atipičnim simptomima. Kod pacijenata sa hroničnom dijarejom treba razmotriti biopsiju kolona radi isključivanja mikroskopskog kolitisa, čak i u odsustvu makroskopskih promena.

Diferencijalna dijagnoza IBS-a zavisi od dominantnog kliničkog fenotipa. Kod IBS-D treba isključiti inflamatornu bolest creva, celijakiju, infekcije, kao i malapsorpciju žučnih kiselina. Kod IBS-C diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir primarni poremećaji motiliteta, hipotiroidizam i lekovima indukovana konstipacija. Sindrom bakterijskog prerastanja

tankog creva (SIBO) ostaje kontroverzna dijagnoza, ali se može razmatrati kod izraženog nadimanja i refraktornosti na standardnu terapiju.

Važan aspekt dijagnostičkog procesa jeste procena psihosocijalnih faktora. Anksioznost, depresija i hronični stres ne predstavljaju samo komorbiditet, već mogu modulirati intenzitet simptoma i terapijski odgovor. Strukturisana procena psihološkog opterećenja može pomoći u individualizaciji terapijskog pristupa.

Preterana dijagnostika može imati negativne posledice, uključujući povećanje zdravstvenih troškova i pojačavanje zdravstvene anksioznosti. Stoga je racionalan, postepeni pristup od posebne važnosti. Nakon pažljivo uzete anamneze, fizikalnog pregleda i osnovnih laboratorijskih testova, kod pacijenata bez alarmnih znakova može se postaviti pouzdana dijagnoza IBS-a i započeti terapija bez dodatnih invazivnih procedura.

Savremeni dijagnostički koncept IBS-a time odražava razumevanje sindroma kao poremećaja regulacije, u kojem je klinički obrazac simptoma od presudnog značaja. Ovakav pristup omogućava bržu identifikaciju podtipa bolesti, smanjuje nepotrebne intervencije i predstavlja osnov za personalizovani terapijski plan.

Terapija sindroma iritabilnog creva

Terapijski pristup sindromu iritabilnog creva (IBS) zasniva se na kombinaciji edukacije pacijenta, dijetetskih mera, farmakoterapije i, po potrebi, psiholoških intervencija. Zbog heterogenosti patofizioloških mehanizama, terapija mora biti individualizovana i usmerena prema dominantnom podtipu bolesti (IBS-C, IBS-D, IBS-M, IBS-U), kao i prema izraženosti bola, nadimanja i psihosocijalnih faktora.

Opšti principi terapije

Osnov lečenja čini detaljna edukacija pacijenta. Objašnjenje benignog toka bolesti i uloge osovine mozak-crevo smanjuje anksioznost i poboljšava terapijsku saradnju. Važno je naglasiti da IBS ima hroničan, fluktuirajući tok i da je cilj terapije kontrola simptoma i poboljšanje kvaliteta života, a ne trajno izlečenje.

Dijetetske mere: pretpostavka da su simptomi IBS povezani sa ishranom, eliminacione dijetete i dodavanje dijetetskih vlakana retko poboljšavaju simptome na duži rok. Ishrana po principu FODMAP dijetete, koja ograničava fermentabilne oligosaharide, disaharide,

monosaharide i polihidroksialkohole u ishrani, može poboljšati simptome kod jednog od pet pacijenata smanjujući nadimanje i bol [18].

Individualna procena intolerancije na laktozu, fruktozu i druge fermentabilne ugljene hidrate može biti korisna. Preterano restriktivne dijetete treba izbegavati zbog rizika od nutritivnih deficita i negativnog uticaja na mikrobiotu.

Promene načina života (redovna fizička aktivnost, adekvatan san i upravljanje stresom) mogu doprineti ublažavanju simptoma. Kod pacijenata sa umerenim i teškim simptomima često je potrebna kombinacija farmakološkog i nefarmakološkog pristupa [9]. Farmakoterapija se bira prema dominantnom simptomu i podtipu bolesti.

Farmakološko lečenje IBS sa konstipacijom (IBS-C)

Ciljevi terapije su povećanje učestalosti i poboljšanje konzistencije stolice, uz redukciju bola i nadimanja.

Vlakna (psilijum, metilceluloza, kalcijum polikarbofil) predstavljaju terapiju prve linije. Meta-analize pokazuju umerenu efikasnost. Pšenične mekinje nisu pokazale značajnu korist.

Osmotski laksativi (PEG, magnezijumove mineralne vode) poboljšavaju konzistenciju stolice i smanjuju naprezanje, ali imaju ograničen efekat na bol i nadimanje. Laktuloza i sorbitol se ne preporučuju zbog nadimanja. Stimulativni laksativi (**sena, bisakodil**) se koriste kratkotrajno.

Kod pacijenata sa perzistentnim simptomima primenjuju se **sekretagogi i prosekretorni lekovi:**

Lubiproston (agonist ClC-2 kanala) poboljšava konzistenciju stolice i smanjuje bol; najčešći neželjeni efekti su mučnina i dijareja.

Plekanatid (agonist gvanilat ciklaze C) povećava sekreciju i istovremeno smanjuje visceralnu osetljivost; efikasan deluje i na bol.

Tenapanor (inhibitor Na⁺/H⁺ izmene) povećava sadržaj vode u stolici i smanjuje abdominalni bol.

Tegaserod (5-HT₄ agonist) može se razmotriti kod žena mlađih od 65 godina bez kardiovaskularnog rizika.

Prokinetik **prucaloprid** selektivni agonist 5-HT₄ receptora, stimuliše peristaltiku kolona, posebno kada postoje simptomi hronične opstipacije i loš odgovor na prethodne lekove

Kod izraženog bola i visceralne hipersenzitivnosti, naročito uz anksioznost ili

depresiju, mogu se primeniti SSRI -selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili SNRI - inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina, dok TCA - triciklični antidepresivi mogu biti korisni kod bola uz spor tranzit.

Farmakološko lečenje IBS sa dijarejom (IBS-D)

Dominantni simptomi su učestale, tečne stolice, urgentnost i bol.

Loperamid je terapija prve linije. Poboljšava konzistenciju stolice i smanjuje urgentnost, ali ima ograničen efekat na bol.

Eluksadolin (μ -opioidni agonist i δ -antagonist) smanjuje dijareju i bol. Kontraindikovano je kod pacijenata bez žučne kese i kod osoba sa povećanim rizikom od pankreatitisa.

Kod pacijenata sa sumnjom na malapsorpciju žučnih kiselina korisni su **sekvestranti žučnih kiselina (holestiramin)**.

Rifaksimino, neapsorptivni antibiotik, efikasan je u redukciji nadimanja i globalnih simptoma; efekat može biti prolazan i terapija se može ponoviti kod relapsa.

Kod teških i refraktornih oblika mogu se primeniti **5-HT₃ antagonisti (aloksetron, ondansetron, ramosetron)**, koji smanjuju bol, urgentnost i učestalost stolica. Njihova primena zavisi od regulatornih ograničenja zbog retkog rizika od ishemijskog kolitisa.

Antispazmodici (mebeverin, pinaverin, alverin, ulje peperminta) ublažavaju bol delovanjem na glatku muskulaturu.

Uloga neuromodulatora Centralni neuromodulatori (SSRI, SNRI, TCA) danas se definišu kao „modulatori osovine crevo-mozak“. Koriste se u nižim dozama nego u psihijatriji i imaju za cilj smanjenje visceralne hipersenzitivnosti i modulaciju centralne obrade bola. Meta-analize pokazuju da neuromodulatori dovode do poboljšanja simptoma kod približno jednog od četiri do pet pacijenata. TCA su pokazale najveću efikasnost u redukciji abdominalnog bola.

Terapija IBS-M (mešoviti tip)

IBS-M karakteriše smenjivanje dijareje i konstipacije, što zahteva fleksibilan pristup. Terapija se prilagođava dominantnom simptomu u datom periodu, uz izbegavanje preterane farmakološke intervencije koja može dovesti do oscilacija u tranzitu.

Antispazmodici i neuromodulatori imaju centralnu ulogu, jer bol i nadimanje predstavljaju zajednički imenitelj različitih faza bolesti. Neuromodulatori utiču na visceralnu

senzitivnost i vreme tranzita: TCA produžavaju tranzit, SSRI ga skraćuju, dok SNRI deluju pretežno analgetski.

Probiotici (posebno bifidobakterije) mogu smanjiti nadimanje i bol. Meta-analize potvrđuju globalno poboljšanje simptoma kod približno jednog od tri lečena pacijenta.

Terapija IBS-U (neklasifikovani tip)

Kod pacijenata koji ne ispunjavaju kriterijume za jasnu klasifikaciju, terapija je simptomatska i individualizovana. Fokus je na kontroli bola, nadimanja i regulaciji stolice, uz naglašenu ulogu dijetetskih i psiholoških intervencija.

Zaključne osnove farmakološkog terapijskog pristupa:

- Lečenje IBS zahteva stepenasti pristup:
- Edukacija i dijetetske mere
- Terapija prema dominantnom simptomu
- Uvođenje sekretornih modulatora ili selektivnih lekova kod perzistentnih simptoma
- Neuromodulatori kod izraženog bola i hipersenzitivnosti
- Psihološke intervencije kod refraktornih oblika [1]

Nefarmakološko lečenje sindroma iritabilnog creva

S obzirom na centralnu ulogu osovine crevo-mozak u patogenezi sindroma iritabilnog creva (IBS), psihološke intervencije predstavljaju važan terapijski modalitet, naročito kod pacijenata sa izraženom visceralnom hipersenzitivnošću, anksioznošću, depresivnim simptomima ili hroničnim stresom. Njihova primena zasniva se na dokazima o centralnoj modulaciji bola i uticaju stresa na motilitet, permeabilnost i imunološku aktivaciju creva.

Psihološke terapije obuhvataju kognitivno-bihejvioralnu terapiju (KBT), hipnoterapiju usmerenu na creva, relaksacione tehnike, programe upravljanja stresom i druge strukturisane intervencije. Meta-analize pokazuju da psihološki tretman značajno smanjuje rizik perzistencije simptoma.

Kognitivno-bihejvioralna terapija je najpoptežnije proučena metoda. Usmerena je na prepoznavanje i modifikaciju maladaptivnih misli i ponašanja koji pojačavaju percepciju bola i održavaju začarani krug anksioznosti i visceralne hipersenzitivnosti. Randomizovane studije potvrđuju njenu superiornost u odnosu na kontrolne intervencije.

Hipnoterapija usmerena na gastrointestinalni trakt deluje putem centralnih mehanizama modulacije visceralne percepcije. Studije pokazuju klinički značajno poboljšanje simptoma nakon 6–12 nedelja terapije. Relaksacione tehnike mogu poboljšati kvalitet života, iako je njihov efekat na osnovne simptome IBS-a manje konzistentan.

Zbog hroničnog toka bolesti, mnogi pacijenti pribegavaju **komplementarnoj medicini**. **Akupunktura**, prema dostupnim analizama, verovatno nije superiorna u odnosu na placebo. Dokazi za **lečenje biljem** su ograničeni, iako pojedina istraživanja ukazuju na moguću korist individualizovanih pristupa.

Terapija IBS-a mora biti personalizovana. Osnovu čine edukacija pacijenta, racionalna dijetetska intervencija i ciljana farmakoterapija. Kod izražene centralne senzibilizacije i psiholoških komorbiditeta, kombinacija neuromodulatora i psiholoških intervencija često daje najbolje rezultate. Individualizovan i kombinovani pristup odražava savremeno razumevanje IBS-a kao heterogenog poremećaja regulacije osovine crevo–mozak i omogućava optimalnu kontrolu simptoma uz minimalno terapijsko opterećenje pacijenta. [1]

Prikaz terapijskog pristupa kod IBS-C i IBS-D je pokazan na slici 3.

Terapija IBS-C sa dominantnom konstipacijom	Terapija IBS-D sa dominantnom dijarejom
TERAPIJA PRVE LINIJE <ul style="list-style-type: none"> • Psilijum • PEG • Mg mineralne vode 	TERAPIJA <ul style="list-style-type: none"> • Loperamid • Eluksadolin • Rifaximin
TERAPIJA DRUGE LINIJE <ul style="list-style-type: none"> • Linaklotid ili plekanatid • Lubiproston • Prukaloprid 	Bol ili nadimanje <ul style="list-style-type: none"> • Antispazmodici • Triciklični antidepresivi (TCA) • Eluksadolin • Rifaximin • Low-FODMAP dijeta • Probiotici • Psihološke intervencije
Bol ili nadimanje <ul style="list-style-type: none"> • Antispazmodici • SSRI • Linaklotid • Psihološke terapije 	

Slika 3. Terapija IBS sa dominantnom konstipacijom i sa dominantnom dijarejom

Zaključak

Sindrom iritabilnog creva predstavlja čest i hroničan funkcionalni poremećaj koji značajno narušava kvalitet života pacijenata. Kod bolesnika koji ispunjavaju Roma IV dijagnostičke kriterijume i nemaju alarmne znake, dijagnoza se može postaviti na osnovu pažljivo uzete anamneze, analize tipičnih kliničkih simptoma i fizikalnog pregleda, bez potrebe za opsežnom dijagnostikom. Nasuprot tome, prisustvo alarmnih simptoma, pojava tegoba nakon pedesete godine života, pozitivna porodična anamneza na kolorektalni karcinom, kao i sumnja na celijakiju ili hroničnu inflamatornu bolest creva, zahtevaju dodatnu laboratorijsku, slikovnu i endoskopsku obradu.

Lečenje IBS-a započinje detaljnim objašnjenjem prirode poremećaja i uveravanjem

pacijenta da se ne radi o malignoj ili životno ugrožavajućoj bolesti. Terapija je dugoročna i individualizovana, usmerena na dominantne simptome i njihov intenzitet. Osnov lečenja čine edukacija, dijetetske mere i ciljana farmakoterapija, dok kod pacijenata sa izraženom visceralnom hipersenzitivnošću i psihološkim komorbiditetima značajnu ulogu imaju neuromodulatori i psihološke intervencije. Uspešno lečenje zahteva kontinuiranu i konstruktivnu saradnju između pacijenta i lekara, uz po potrebi uključivanje drugih specijalista. Multidisciplinarni i personalizovani pristup odražava savremeno razumevanje IBS-a kao poremećaja regulacije osovine crevo–mozak i omogućava optimalnu kontrolu simptoma uz očuvanje kvaliteta života.

Literatura:

1. Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. **Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment.** *World J Gastroenterol.* 2023 Jul 14;29(26):4120-4135
2. Videlock EJ, Chang L. **Irritable bowel syndrome.** In: Wang TC, Camilleri M, eds. **Yamada's Textbook of Gastroenterology: Seventh edition.** New York: Wiley; 2022. p. 1374-407.)
3. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S: **Irritable bowel syndrome: a clinical review.** *JAMA* 2015;313:945-58.
4. Ford AC, et al. **Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome.** *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:458-476.
5. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014. 6:71-80.
6. Husain N, Chaudhry IB, Jafri F, Niaz SK, Tomenson B, Creed F. **A population-based study of irritable bowel syndrome in a non-Western population.** *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:1022-1029. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01143.x.)
7. Thabane M, Marshall JK. **Post-infectious irritable bowel syndrome.** *World J Gastroenterol.* 2009 Aug 7;15(29):3591-6.)
8. Ballou S, Bedell A, Keefer L. **Psychosocial impact of irritable bowel syndrome: A brief review.** *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015 Nov 15;6(4):120-3.
9. Štabuc B. **Sindrom razdražljivega črevesa - najpogosteša funkcionalna črevesna bolezen** *Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog* 2024; 3: 52-6
10. Tang HY, Jiang AJ, Wang XY, et al. **Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review.** *Ann Transl Med.* 2021 Jul. 9(14):1187).
11. Van den Houte K, Bercik P, Simren M, Tack J, Vanner S. **Mechanisms underlying food-triggered symptoms in disorders of gut-brain interactions.** *Am J Gastroenterol.* 2022 Jun 1. 117(6):937-46.
12. Gao J, Xu K, Liu H, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018. 8:13. [
13. Camilleri M. Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. *J Physiol.* 2014 Jul 15. 592(14):2967-80
14. Kim GH, Lee K, Shim JO. **Gut bacterial dysbiosis in irritable bowel syndrome: a case-control study and a cross-cohort analysis using publicly available data sets.** *Microbiol Spectr.* 2023 Feb 14. 11(1):e0212522.
15. Ng QX, Yaow CYL, Moo JR, Koo SWK, Loo EXL, Siah KTH. **A systematic review of the association between environmental risk factors and the development of irritable bowel syndrome.** *J Gastroenterol Hepatol.* 2024 May 3.
16. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. **The irritable bowel scoring system: a simple method of monitoring IBS and its progress.** *Aliment Pharmacol Therapeut* 1997;11:395-402.
17. Palsson OS, Whitehead WE, Miranda AL, Chang L, Chey W, Crowell MD. **Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. Bowel disorders.** *Gastroenterology* 2016;150:1481-91.)
18. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JWM, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. **Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial.** *BMJ* 2009;339:b3154.