

Funkcionalne gastrointestinalne bolesti: sindrom iritabilnoga crijeva

Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract: Irritable Bowel Syndrome

Ante Bilić¹, Dragan Jurčić¹, Mate Mihanović²

¹Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

OB "Sveti Duh"

10000 Zagreb, Sv. Duh 64

²Psijhijatrijska bolnica "Sveti Ivan"

10090 Zagreb, Jankomir 11

Sažetak Funkcionalni poremećaji probavnoga sustava spadaju među najčešće bolesti. Sindrom iritabilnoga crijeva (SIC) obuhvaća više od 40% svih bolesnika u gastroenterološkim ambulantama. Ako ne postoje simptomi alarma, Rimski kriteriji su pouzdani parametri za dijagnozu sindroma iritabilnoga crijeva. Ključni simptomi su fluktuirajuća bol ili nelagodna u abdomenu koji se najčešće poboljšaju nakon defekacije karakteristične po promjenama u frekvenciji i konzistenciji stolice. Za sada ne postoje dijagnostički laboratorijski testovi koji bi bili karakteristični za sindrom iritabilnoga crijeva. Liječenje sindroma sastoji se od psiholoških, dijetetskih i farmakoloških intervencija. Spazmolitici i antidepresivi su danas među najčešće primjenjivanim lijekovima, premda se počinju rabiti i preparati koji moduliraju serotoninergičku funkciju u bolesnika sa sindromom iritabilnoga crijeva.

Ključne riječi: funkcionalne bolesti probavnoga sustava, sindrom iritabilnoga crijeva, dijareja, konstipacija, terapija

Summary Functional bowel disorders are among the most frequent diseases in medicine. Irritable bowel syndrome accounts for 40% of all gastroenterology outpatient referrals. Rome criteria can be used to diagnose irritable bowel syndrome with confidence if alarm features are absent. Key symptoms are abdominal pain or discomfort often relieved by defecation and associated with altered bowel frequency and consistency. There are still no valuable diagnostic laboratory tests for irritable bowel syndrome. Irritable bowel syndrome treatment consists of psychological, dietary and pharmacological approaches. Antispasmodics and antidepressants are among the most commonly used drugs at present. There are several serotonergic modulating agents to be used throughout the world.

Key words: functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, diarrhoea, constipation, treatment

Funkcionalni poremećaji probavnoga sustava svrstavaju se među najčešće bolesti, a zahvaćaju veliki postotak odrasle populacije. Najčešći su funkcionalna dispepsija u gornjem i sindrom iritabilnoga crijeva u donjem dijelu probavnoga trakta. Troškovi liječenja funkcionalnih bolesti gastrointestinalnoga sustava izrazito su visoki i imaju važnu ulogu u kreiranju socijalnog i zdravstvenog sustava bilo koje zemlje. U zadnja dva desetljeća učinjen je velik pomak u razumijevanju fiziologije probavnoga sustava uključujući motilitet, apsorpciju i molekularnu biologiju gastrointestinalnih bolesti. Zahvaljujući tomu pojavljuju se i novi lijekovi u liječenju funkcionalnih bolesti, kao što je to slučaj s lijekovima koji djeluju na serotoninergički sustav, a primjenjuju se u bolesnika sa sindromom iritabilnoga crijeva.

Definicija sindroma iritabilnoga crijeva i uvodne napomene

Sindrom iritabilnoga crijeva (SIC) funkcionalni je poremećaj probavnoga sustava koji karakteriziraju bol u abdomenu povezana s defekacijom, poremećaj defekacije te distenzija trbuha.

Sindrom iritabilnoga crijeva prisutan je u medicinskoj terminologiji od 1979. (Thompson) pod različitim nazivima (mukozni kolitis, iritabilni kolon, spastični kolon) koji su se uglavnom odnosili na poremećaje debeloga crijeva. Takva terminologija posljedica je zapažanja kliničara, obično na osnovi prisutnosti radioloških znakova spazma debeloga

crijeva tijekom irigografije ili naglih kontrakcija rektosigmoidalnog segmenta kod insuflacije zraka pri endoskopiji.

Manning i sur. poblize su 1978. odredili sindrom iritabilnoga crijeva kao poremećaj defekacije udružen s bolima u abdomenu. Poslije su ovi kriteriji promijenjeni i dopunjeni te dobili naziv "Rimski kriteriji za sindrom iritabilnoga crijeva" (tablica 1). Rimski kriteriji korisni su za razlikovanje SIC-a od drugih sindroma, kao što su kronična konstipacija i kronična bol u abdomenu, a koji su se prije svrstavali u zajedničku skupinu. Za razliku od tih entiteta, u sindromu iritabilnoga crijeva bol je iregularna u javljanju te nepredvidiva, a sama je defekacija povezana sa subumbilikalnom abdominalnom boli. Psihijatrijski poremećaji, za koje se prije smatralo da su nezaobilazni u tih bolesnika, nisu se pokazali izrazito specifičnom značajkom SIC-a, ali su često povezani s kroničnom intraktabilnom abdominalnom boli, pri čemu je defekacija obično normalna (1-3).

Tablica 1. Rimski kriteriji za dijagnozu sindroma iritabilnoga crijeva

Kontinuirani ili rekurentni sljedeći simptomi u trajanju od najmanje 3 mjeseca:
1. Bol ili nelagodna u abdomenu koja:
<ul style="list-style-type: none"> • Popušta s defekacijom; i/ili • Povezana s promjenama u frekvenciji stolice; i/ili • Povezana s promjenama u konzistenciji stolice; i
2. Pozitivne dvije ili više od sljedećih točaka, u najmanje 1/4 epizoda ili dana:
<ul style="list-style-type: none"> • Promjene u frekvenciji stolice (više od 3 na dan ili manje od 3 na tjedan); • Promjene u obliku stolice (kugličasta/tvrda ili mekana/tekuća); • Promjene u pasaži stolice (napinjanje, urgencija, inkompletna evakuacija); • Sluz u stolici; i/ili • Napuhivanje ili osjećaj distenzije abdomena.

Epidemiologija SIC-a

Simptomi funkcionalnih poremećaja GI sustava imaju visoku incidenciju i prevalenciju u općoj populaciji. Tako se procjenjuje da je prevalencija SIC-a u zemljama zapadne populacije između 8 i 19%. Čini se da je slična prevalencija i u Kini, a nešto niža na Tajlandu. Iako većina bolesnika sa SIC-om i ne dolazi liječniku, procjenjuje se da na SIC otpada 20 do 50% posjeta gastroenterološkim ambulancama.

Na prevalenciju sindroma utječu socijalni i kulturni faktori različitih društava. Dok se SIC rijetko dijagnosticira u Ugandi, često je prisutan na Indijskom potkontinentu, u Japanu te u Južnoj Africi. U zapadnjačkim populacijama češći je u žena, dok u Indiji 20 do 30% žena od ukupne populacije oboli od SIC-a. Prevalencija SIC-a u SAD-u kreće se oko 2,9% opće populacije pri čemu su najčešće pogođene žene srednje životne dobi. No, većina bolesnika

sa SIC-om ne traži liječničku pomoć, iz čega proizlazi da je prevalencija SIC-a u općoj populaciji uvelike podcijenjena. Tako je npr. jedno veliko istraživanje u američkoj populaciji pokazalo da je 9,4% testirane populacije ispunjavalo "Rimske kriterije" za SIC.

Cijena liječenja tih bolesnika, kao i posrednih troškova tipa izostanaka s posla, nepotrebne dijagnostičke obrade, štoviše, nepotrebni kirurški zahvata, neadekvatnog liječenja, izuzetno je visoka (4-6).

Na žalost, do sada ne postoje cjeloviti epidemiološki podaci o SIC-u za Hrvatsku.

Patofiziologija sindroma iritabilnoga crijeva

U patofiziologiji sindroma iritabilnoga crijeva i dalje ostaje otvoreno pitanje u kojoj je mjeri to motorički, odnosno senzorički poremećaj gastrointestinalnoga trakta. S obzirom na to da je sam proces defekacije motorički proces te da je u sklopu sindroma prisutan poremećaj defekacije, može se zaključiti da je riječ i o motoričkom poremećaju. No, urgencija za defekaciju koja je prisutna u bolesnika sa SIC-om može biti posljedica i senzoričkog poremećaja na razini detekcije ili interpretacije senzoričke informacije te, konačno, njezina pogrešna interpretacija vodi urgenciji, premda u rektumu ima malo ili gotovo ništa stolice. Slično je i s učestalom potrebom za mokrenjem koja je često prisutna u tih bolesnika.

U cjelini uzevši, postoje dvije vrste nalaza motoričkih promjena u bolesnika sa sindromom iritabilnoga crijeva. U prvu skupinu ubrajaju se one motoričke promjene koje se nalaze i u zdravih ispitanika, ali je učestalost tih promjena statistički signifikantno viša u bolesnika sa SIC-om. Drugoj skupini promjena pripadaju specifične motoričke promjene koje se nalaze samo u bolesnika sa SIC-om i u kliničkoj praksi mogu poslužiti kao pozitivni dijagnostički testovi (7, 8).

Već su odavno u bolesnika sa SIC-om opisane motoričke promjene na kolonu. Te promjene uključuju ekscesivne haustracije ili kontrakcije tijekom irigografije, brze kontrakcije i relaksacije rektuma tijekom proktosigmoidoskopije (*winking rectum*). Poslije su objektivne studije motiliteta pokazale različite motoričke promjene debelog crijeva. Tako je utvrđeno postojanje razlike u izbijanju kratke i duge aktivnosti šiljaka između zdravih ispitanika i bolesnika s konstipacijom i bolima u abdomenu ili s dijarejom.

Otprije je poznato da se u nekim znanstvenim studijama opisivalo postojanje mioelektričnog ritma kolona karakteristične frekvencije od 3 ciklusa/min kao prevladavajuće forme mioelektrične aktivnosti u bolesnika sa SIC-om. No, pokazalo se da takav ritam postoji i u psihoneurotičara bez SIC-a, ali isto tako i da nema promjene aktivnosti, premda bolesnici nemaju tegoba u smislu SIC-a. U svakom slučaju ova zapažanja imaju malu praktičnu važnost za kliničara (9, 10).

Promatrajući dostupne podatke iz studija o motoričkoj aktivnosti debeloga crijeva u bolesnika s iritabilnim crijevom i u zdravih ispitanika, moguće je utvrditi statistički značajne razlike između skupina. No, ne postoji specifična, prepoznatljiva motorička aktivnost za sindrom iritabilnoga crijeva.

Odavno je poznato da bolesnici s funkcionalnim poremećajima gastrointestinalnoga trakta imaju i poremećaje motiliteta proksimalnog dijela tankoga crijeva. U velikog broja bolesnika registriraju se abnormalne sekvencije klasteriranih kontrakcija, osobito u tijeku izlaganja bolesnika stresu, a većinom su te epizode povezane s osjećajem nelagode u abdomenu. Nadalje, u nekih bolesnika ne vidi se III. faza motoričke aktivnosti tijekom stresa, što se ne događa u bolesnika s drugim funkcionalnim poremećajima. Pojava klasteriranih kontrakcija specifičan je marker za sindrom iritabilnoga crijeva i upućuje na činjenicu da ova bolest zahvaća i tanko i debelo crijevo. Naime, u bolesnika sa SIC-om karakteristično je pojavljivanje klasteriranih kontrakcija u trajanju više od 10 minuta, što se ne događa u zdravih ispitanika.

Podražaji koji generiraju osjećaj boli iniciraju neuronski prijenos informacije koja mora proći crijevni živčani sustav, njegovu simpatičku i parasimpatičku vezu za središnji živčani sustav te uzlazne putove u kralježničnoj moždini do centara u srednjem i stražnjem dijelu mozga, prije negoli dospiju u cerebralni korteks. Simptomi boli ili napuhivanja u abdomenu mogu biti pojačani ili suprimirani zbivanjima bilo gdje u tijelu ili u mozgu. Bolni ili ugodni somatski podražaji, snažne emocije, spoznajno iskustvo mogu modificirati način percepcije visceralne senzacije.

Na osnovi dosadašnjih spoznaja možda je SIC najbolje shvatiti kao rezultat i motoričke (eferentne) i senzoričke (afherentne) disfunkcije. Crijevni živčani sustav nije samo subjekt nocicepcije nego je također izložen centralnim i somatskim utjecajima. Riječ je o vrlo kompleksnom sustavu u koji je uključen velik broj neuroreceptora od kojih mnogi postoje i u SŽS-u. Na osnovi toga se došlo i do stvari koje bi mogle imati potencijalni terapijski učinak u bolesnika sa SIC-om. U te stvari ubrajaju se antikolinergici (M_{1-3}), opijati (delta, mu), antagonisti 5-hidroksitriptaminskih receptora (5-HT₁₋₁₂), gamaaminomaslačna kiselina (GABA), antagonisti kolekistokinina (CCK), α_1 -adrenergički agonisti te mnogi drugi. No, čini se prejednostavnim shvaćanje da je receptorska disfunkcija odgovorna za ovaj poremećaj i da će se problem riješiti jednostavnom primjenom pojedinog antagonista ili agonista (11).

Psihološka pozadina u bolesnika sa SIC-om. I dalje ostaje nepoznato koliko je simptomatologija SIC-a posljedica normalne percepcije abnormalne funkcije ili abnormalne percepcije normalne crijevne funkcije. Ima i nekih tumačenja problema u smislu kako bi prolongirana stimulacija ili neka noksa mogla senzibilizirati receptore u crijevu s normalnim pragom podražaja. Na taj bi način prije normalan nociceptor "okidao" centralne mehanizme koji bi pojačavali i održavali simptome unatoč činjenici da je stimulacija već prije prestala.

No, poznato je i to da je motorička funkcija crijeva u bolesnika sa SIC-om poremećena te bi i iz toga razloga boli u tih bolesnika bile izraženije nego u zdravoj populaciji. Stresni događaji iz života mogu promijeniti funkcionalne značajke tankog ili debelog crijeva, a poznato je da upravo takvi događaji često prethode napadaju simptoma SIC-a.

Većina studija pokazuje da su poremećaji raspoloženja te osobnosti, kao i različite psihijatrijske bolesti, učestaliji u bolesnika sa SIC-om. Nadalje, utvrđena je viša učestalost depresije, paničnih poremećaja i agorafobije u tih bolesnika. Zanimljivo je i to da je prema nekim istraživanjima psihološki profil i profil osobnosti sličan u bolesnika sa SIC-om koji ne posjećuju liječnika, kao i u osoba bez simptoma te da je među bolesnicima sa SIC-om u tercijarnim zdravstvenim ustanovama znatno viša prevalencija psiholoških poremećaja. U svakom slučaju, ovi psihološki faktori zahtijevaju posebnu dijagnostičku pažnju osobito u bolesnika sa SIC-om u tercijarnim medicinskim ustanovama, premda nisu toliko važni u postavljanju same dijagnoze sindroma iritabilnoga crijeva (3, 12, 13).

Klinička slika SIC-a

U prepoznavanju sindroma iritabilnoga crijeva od najveće je važnosti pažljiva interpretacija značajki stolice i defekacije te boli u abdomenu. Boli u trbuhu koje su na bilo koji način povezane s defekacijom imaju veliko dijagnostičko značenje, za razliku od boli koje se javljaju ili pojačavaju pri pokretima, mokrenju i menstruaciji te su najčešće drugog uzroka. Često se bolesnici sa SIC-om zbog boli u maloj zdjelici upućuju ginekologu, u drugih je prisutna dispareunija ili druga seksualna disfunkcija. Intenzitet i lokacija abdominalne boli u sklopu sindroma iritabilnoga crijeva podložni su izrazitim varijacijama, čak i u istog bolesnika. U oko 25% bolesnika bol je locirana u hipogastriju, na desnoj strani trbuha u 20%, na lijevoj također u 20% slučajeva, a 10% bolesnika navodi bol u epigastriju. Bol je obično grčevita, oštra ili tupa, ili je pak bolesnici ne mogu definirati. Može biti blaga te je bolesnici zanemaruju i toleriraju ili može biti toliko izražena da remeti dnevne bolesnikove aktivnosti. Obično nije prisutna dok bolesnik spava (13).

Mnogi bolesnici navode pogoršanje bolesti u stresnim stanjima, teškoćama u poslu ili braku. Defekacija dovodi do poboljšanja simptoma iritabilnoga crijeva, dok objeđovanje izaziva pogoršanje, i to obično 60 do 90 min nakon uzimanja jela. Progredirajuća bol, koja bolesniku remeti san, izaziva anoreksiju ili dovodi do gubitka na tjelesnoj težini, a diferencijalnodijagnostički gledajući, traži isključenje organske bolesti (14).

Bolesnici često rabe termine "proljevi" i "konstipacija", što kliničara može navesti na pogrešan trag. Stolica može biti solidne konzistencije, premda se učestalo pojavljivala, naprezanje pri defekaciji može se pojaviti i pri mekšoj ili tekućoj stolici. Neki bolesnici imaju osjećaj lažnih poziva na stolicu te se osjećaju konstipiranima, imaju osjećaj nepotpune evakuacije koja ih ponovno tjera na defekacijsko naprezanje unatoč tomu što je stolica evakuirana. U bolesnika sa sindromom iritabilnoga crijeva koji naginju

proljevim stolica je učestala i tekuća, no normalnoga ukupnog dnevnog volumena. Proljevaste stolice najčešće se javljaju tijekom dana, a 36% bolesnika ima urgenciju za stolicu nedugo nakon objedovanja. U 50% bolesnika sa SIC-om pojavljuje se i sluz u stolici, a u jednoj studiji koja je nedavno objavljena vidljiva je viša učestalost pojavljivanja sluzavih stolica, osjećaja nepotpunog pražnjenja rektuma, kugličasto formirane stolice te napuhnutosti u žena nego u muškaraca.

Oblik sindroma iritabilnoga crijeva s dominantnim proljevima

Podskupina s dominantnim proljevom najrjeđi je oblik simptoma iritabilnog crijeva koji se ponekad izmjenjuje s konstipacijom, a vezan je uz boli i/ili napuhavanje različitog intenziteta. Stolica je ili učestalija od tri puta na dan ili je kašaste (vodenaste) konzistencije. Ponekad se ne nalazi ni jedan od ova dva navedena znaka, nego bolesnici opisuju da imaju potrebu hitnog pražnjenja crijeva te osjećaj napinjanja prilikom pražnjenja, a da je stolica uredne konzistencije i učestalosti (15). Javlja se češće u jutarnjim satima. Patognomonično je da se u stolici pojavljuje bijela sluz (mukus), a kako postoji više stolica na dan, ona sama bez fecesa čini sadržaj stolice. Pseudodijareja je pojava učestalog pražnjenja normalne stolice. Dogovoreno je da se radi o dijareji kada je masa stolice koja se izlučuje dnevno prilagođena lokalnomu stanovništvu, a to znači za stanovnike zapadne Europe i Sjeverne Amerike veća od 200 g na dan, no ne prelazi nikada više od 500 g na dan (16-18).

Diferencijalnodijagnostički treba isključiti mnoge bolesti koje se vežu uz kronični proljev: upalne bolesti (inflamatorne bolesti crijeva – Crohnova bolest i ulcerozni kolitis te infektivne bolesti), osmotske dijareje (sindrom kratkog crijeva, insuficijencija pankreasa, kolonizacija bakterijama, interakcija s lijekovima), sekretorni proljevi (karcinoid, VIP-om), fakticijske dijareje, proljevi kod neuroloških bolesti itd. U skupini funkcionalnih poremećaja probavnoga sustava koji uzrokuju dijareju nalazi se i idiopatska funkcionalna dijareja (1). Kao i kod ostalih entiteta sličnih SIC-u, da bi se dokazala funkcionalna dijareja, potrebno je isključiti SIC i potvrditi da proljev nije vezan uz bolne simptome i da ne postoji osjećaj hitnosti ili urgencije crijeva (odlaska na nužnik) (19).

Oblik sindroma iritabilnoga crijeva s predominacijom zatvora

U ovoj se podskupini radi o konstipaciji koja je vezana uz poremećaj motiliteta crijeva. Iako je broj stolica u broju dana najjednostavniji parametar za opisivanje konstipacije, u mnogim se slučajevima radi o redovitoj stolici s otežanom defekacijom. Bolesnici navode da imaju neredovitu stolicu (rjeđe od tri puta na tjedan), malog lumena, suhe i tvrde konzistencije, povezuju je i s ispuštanjem plinova (14). Digitorektalnim pregledom ampula je prazna

jer se poremećaj motiliteta zbiva na višim razinama crijeva. Ponekad uz uobičajen ritam pražnjenja crijeva navode otežan prolaz kroz završni dio probavne cijevi uz potrebu napinjanja pri defekaciji. Suha i tvrda stolica posljedica je resorpcije vode iz fecesa koji dulje vrijeme stoji u završnom dijelu probavnog sustava (20, 21). Zajedničkim je konsenzusom donesena i granica težine stolice koja ne smije prelaziti više od 35 g na dan da bi se poremećaj nazvao konstipacijom. Osim sindroma iritabilnoga crijeva postoji niz ostalih bolesti koje se mogu manifestirati konstipacijom: konstipacija izazvana lijekovima (ovisnost o laksativima, antacidi, analgetici, antiparkinsonici itd.), konstipacija koja je posljedica endokrino-metaboličkih poremećaja (dijabetes, uremija, hipotireoza, trudnoća itd.), konstipacija neurogene prirode (morbus Hirschsprung, multipla skleroza, tumori leđne moždine itd.), konstipacija koja je nastala opstrukcijom lumena (tumori, Crohnova bolest, strikture, ishemički kolitis itd.). Za razliku od SIC-a idiopatska funkcionalna konstipacija nije vezana uz osjećaj boli ili nelagode koji nestaje nakon defekacije, dok su sve ostale opisane tegobe identične. Da bi se definirala idiopatska funkcionalna konstipacija, potrebno je primarno isključiti sindrom iritabilnoga crijeva (22, 23).

Oblik sindroma iritabilnoga crijeva s dominantnom boli u abdomenu i nadutosti

Abdominalna bol prisutna je u gotovo svih bolesnika sa sindromom iritabilnoga crijeva. Njezina je lokalizacija varijabilna: najčešće se osjeća u hipogastriju, donjem lijevom kvadrantu, periumbilikalno itd. Poznato je da izvor boli može biti i u spleničkoj fleksuri tako da se širi u prsni koš i lijevu ruku čineći tzv. sindrom spleničke fleksure (24). Bol koja je povezana sa sindromom iritabilnoga crijeva može biti lokalizirana u bilo kojem dijelu abdomena te zbog toga imitira simptome gotovo svih abdominalnih bolesti. Svojim intenzitetom varira od blage nelagode pa do boli koje neke žene uspoređuju s porođajem (25). Peristaltika je uvijek prisutna. Često se uz bol javlja i napuhavanje, naoticanje trbuha tako da se ono može utvrditi i mjerenjem.

Smatra se da je bolnost najjača kada plin distendira spastički rektum i sigmoidu, a distenzija se pojačava zatvaranjem ileocekalne valvule. Sličan se model boli nalazi u neonatalnoj dobi kod aerofagije dojenčeta (26). Uzrok nelagode je kombinacija poremećaja motiliteta (spazam rektuma) koji ima za posljedicu nakupljanje plina i distenziju stijenke (aktivacija mehanoreceptora – visceralna hipersenzitivnost), a na kraju završava bolnošću. Ispitujući toleranciju na bol zdravih ljudi i onih koji imaju SIC, osim već navedene činjenice da je prag podražaja skupine sa SIC-om niži nego u zdrave populacije, došlo se i do iduće zanimljive činjenice (27): zdravi ispitanici kojima je postavljen balon u rektum i distendiran do granice boli javljali su nelagodu samo u lijevom donjem kvadrantu, a bolesnici koji su imali SIC javljali su i uz mnogo niži prag podražljivosti širu lokalizaciju nelagode u abdomenu. Pokus je ponavljan i na ostalim lokalizacijama te je uvijek primijećeno da se bol javlja u širem području nego u

zdravih osoba. Bolesnik s peptičkim ulkusom vrlo će precizno pokazati mjesto bolnosti te detaljno lokalizirati točku najizraženije bolnosti, dok će bolesnik sa SIC-om pokazivati ili cijeli abdomen ili neki njegov veći dio i neodređeno opisivati nastup i karakter boli (28, 29). Upravo navedena činjenica čini lokalizaciju boli u abdomenu kod bolesnika sa SIC-om teško verbalno objašnjivom. Iako bolnost može biti jačeg intenziteta, rijetko budi bolesnika iz sna (30).

Funkcionalna idiopatska abdominalna bol za razliku od boli u sklopu sindroma iritabilnoga crijeva nije vezana uz poremećaj defekacije ili frekvencije motiliteta crijeva. Da bi se postavila ta dijagnoza, potrebno je isključiti SIC te potvrditi boli koje nisu organske naravi, s tim da tegobe traju dulje od 6 mjeseci. Npr. kod oblika iritabilnoga crijeva s dominantnim bolima i/ili napuhavanjem bol je vezana uz defekaciju, dok funkcionalna abdominalna bol nije u vezi s učestalošću pražnjenja crijeva (31, 32).

Nekolonski simptomi u sklopu sindroma iritabilnoga crijeva

U bolesnika sa sindromom iritabilnoga crijeva česti su i drugi gastrointestinalni, somatski ili psihički simptomi kao što su žgaravica, fibromialgija, glavobolja, bol u leđima, simptomi vezani uz genitourinarni trakt te seksualna disfunkcija. Simptomi gornjeg dijela probavnoga sustava, kao što su žgaravica, rana sitost, mučnina i povraćanje, prisutni su u 25 do 50% bolesnika, a intermitentna dispepsija javlja se u čak do 90% slučajeva (27). Bolesnici s funkcionalnim poremećajima crijeva, u odnosu na zdravu populaciju, tri puta češće posjećuju liječnike u primarnoj praksi zbog tegoba koje nisu vezane za gastrointestinalni sustav, a češće su i apendektomije te histerektomije u toj bolesničkoj populaciji. Nadalje, bolesnici sa SIC-om imaju u odnosu na zdravu populaciju višu incidenciju peptičke ulkusne bolesti, hipertenzije, boli u leđima, osipa, gubitka koncentracije, nesаницe, palpitacija te sindroma kronične iscrpljenosti (33).

Dispepsija je "stalna ili povremena abdominalna bol ili nelagodna lokalizirana u gornjem dijelu abdomena" (1). Javlja se toliko često sa SIC-om da je neki smatraju dijelom njegove kliničke slike. U svakom slučaju kod dispepsije funkcionalne naravi, bez preklapanja simptomatologije sa SIC-om ne postoji poremećaj defekacije. Trećina bolesnika s dispepsijom nema tegoba s defekacijom, a ostali pokazuju slične poremećaje motiliteta i hipersenzitivnosti u tankom i debelom crijevu te gornjem probavnom traktu (26).

Ostali nekolonski simptomi često su vezani uz prije navedeni psihološki profil osobe: depresija, letargija i anksioznost koji moduliraju i kliničku sliku ostalih tjelesnih tegoba.

Valja imati na umu da SIC može koegzistirati i s nekom organskom bolesti probavnoga sustava. Stoga je posebno važno obratiti pozornost na postojanje vrućice, krvarenja iz probavnog sustava, gubitka na težini, anemije te drugih simptoma i znakova bolesti koji se ne uklapaju u kliničku sliku funkcionalnog poremećaja (6, 14, 34).

Dijagnostički pristup bolesniku sa SIC-om

Anamnestički podaci. Za postavljanje dijagnoze sindroma iritabilnoga crijeva od velikog su značenja anamnestički podaci koje bolesnik iznosi te njihova interpretacija. Simptomi koje navode bolesnici sa SIC-om prisutni su i u mnogih drugih bolesnika uključujući i one s malignomima, upalnim bolestima, infekcijama, ishemičnim bolestima gastrointestinalnog trakta, kao i u bolesnika s bolestima koje primarno nisu vezane za probavni sustav. Peptička ulkusna bolest, kamenci u žučnome mjehuru, intestinalna ishemija, karcinom želuca ili gušterače izazivaju boli u gornjem segmentu probavnoga sustava, dok je bol u donjem dijelu često u vezi s patologijom debeloga crijeva. Postprandijalna bol te napuhnutost diferencijalnodijagnostički govore za moguću gastroparezu ili luminalnu opstrukciju, a potrebno je isključiti i bolesti koje zahvaćaju genitalni i urinarni trakt. U bolesnika s dijarejom treba isključiti deficit laktaze, abuzus laksativa, malapsorpciju, hipertiroidizam, upalnu bolest crijeva, parazitarne infekcije te infektivni kolitis. U slučaju konstipacije dolaze u obzir hipotiroidizam, hiperkalcemija, karcinom debelog crijeva, nuspojave uzimanja antikolinergika, antihipertenziva te antidepresiva. Konačno, rijetke bolesti poput otrovanja olovom i akutne intermitentne porfirije mogu oponašati kliničku sliku sindroma iritabilnoga crijeva (35).

Prema Manningu i suradnicima četiri se simptoma mnogo češće javljaju u bolesnika sa sindromom iritabilnoga crijeva nego u onih s organskom bolesti. To su: *popuštanje abdominalne boli nakon defekacije, proljevaste stolice s nastupom boli, češće defekacije s nastupom boli te abdominalna distenzija*. Oko 90% bolesnika sa SIC-om ima više od dva ranije navedena simptoma nasuprot 30% bolesnika s organskom bolesti. Na tablici 1. navedeni su i drugi simptomi koji se pojavljuju u bolesnika sa sindromom iritabilnoga crijeva. Kruis i suradnici uzeli su ove kriterije za postavljanje dijagnoze SIC-a:

1. zajedničko pojavljivanje boli, flatulencije i iregularnih defekacija,
2. simptomi perzistiraju više od dvije godine,
3. boli pacijenti opisuju kao žarenje, presijecanje, vrlo jake ili užasne,
4. promjenjive defekacije i konstipacija,
5. stolica poput olovke ili kuglica i
6. prisutnost sluzi u stolici.

Kada se kombiniraju ova dva bodovna sustava, dobije se senzitivnost 81% i specifičnost 97% u razlučivanju SIC-a od organske bolesti ili poremećaja (2, 36).

Fizikalni nalaz. Fizikalni je nalaz bitan dijagnostički element za SIC. Valja napomenuti da ovdje nema provjerenih fizikalnih znakova koji bi bili karakteristični za sindrom. Bolesnik može odavati tjeskoban izgled te imati hladne ili vlažne ruke. Trbušna je stijenka difuzno osjetljiva pri palpaciji, premda se često može ispalpirati i bolna cri-

jevna vijuga. Palpabilne tvorbe u abdomenu, adenopatija, hepatosplenomegalija, ascites, krv u stolici te pokazatelji autonomne i periferne neuropatije upućuju na prisutnost organske bolesti i nisu kompatibilni sa SIC-om (11).

Laboratorijske pretrage. Tradicionalno se u bolesnika sa SIC-om preporučuje učiniti minimum dijagnostičke obrade koja uključuje kompletnu krvnu sliku i sedimentaciju. Prema nekim novijim spoznajama nema dijagnostičke koristi od rutinskih pretraga, uključujući i tiroidni profil te mikrobiološko ispitivanje stolice ako ne postoje specifični anamnestički podaci i podaci iz fizikalnog nalaza koji bi upućivali na sindrom iritabilnoga crijeva. Za bolesnike s predominantnim proljevima potrebno je isključiti intoleranciju laktoze, a za one s predominantnim bolima u trbuhu potrebno je učiniti nativni rendgenogram abdomena za vrijeme bolne epizode kako bi se isključila intermitentna crijevna opstrukcija (1).

Endoskopske pretrage. Rektosigmoidoskopija je bitna pretraga u dijagnostici SIC-a primarno i radi isključenja organske patologije sigme i rektuma, a sekundarno zato što se insuflacijom zraka u ovo područje izaziva jaka bol u tih bolesnika. Nadalje, u bolesnika s predominantnim proljevima potrebno je uzeti više slučajnih bioptičkih uzoraka sluznice kako bi se isključio mikroskopski ili kolagenozni kolitis, makar sama sluznica makroskopski izgledala uredno. U bolesnika starijih od 50 godina treba učiniti totalnu kolonoskopiju ili, alternativno, irigografiju kako bi se isključio tumorski proces debeloga crijeva koji je učestaliji u ovoj dobnoj skupini. Najčešće je navedena dijagnostička obrada dostatna za isključenje organske bolesti. Općenito uzevši, nakon inicijalne obrade, najčešće, druga dijagnostička obrada nije potrebna ni nakon više godina (37).

Ostale pretrage. Od ostalih pretraga, čije izvođenje ovisi o individualnoj situaciji, mogu se učiniti ove: stolica na okultno krvarenje, leukocite, jajašca i parazite (*Giardia*). U mnogim slučajevima ništa od ovoga nije potrebno (38).

Terapijski pristup kod bolesnika sa SIC-om

Opće terapijske mjere

Prva i vjerojatno najvažnija terapijska mjera jest objasniti bolesniku narav njegove bolesti te ga razuvjeriti da boluje od karcinoma ili koje druge teške bolesti. U nekih bolesnika u pozadini postoje i veliki psihosocijalni problemi tako da je često potrebno dirnuti i u sferu bolesnikove osobnosti, skorašnjih stresnih događaja iz života (rastava, smrt voljene osobe, gubitak posla), tjeskobe, depresije. Većina bolesnika odgovara na psihološku potporu koju im liječnik može pružiti. Manji će dio bolesnika vjerojatno trebati pomoć psihologa ili psihijatra te farmakoterapijske mjere.

Prema jednoj velikoj metaanalizi farmakoterapije sindroma iritabilnoga crijeva zaključuje se da ni jedan postojeći

farmakoterapijski režim nije uspješan u svih bolesnika sa sindromom. Nadalje, većina liječnika smatra da postoji određena korist kada se primijeni simptomatski ciljana terapija (24).

Dijeta

Prehrambene navike imaju veliku terapijsku važnost u bolesnika sa SIC-om. Potrebno je izostaviti iz prehrane kavu, alkohol, povrće koje napuhuje, a kod intolerancije laktoze i mlijeko. Također treba ukinuti ekscesivnu uporabu umjetnih sladila kao što su sorbitol ili manitol. Potrebno je uzimati redovite obroke u mirnom okruženju te izbjegavati masnoće u prehrani.

U bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva koji pate od ekscesivnog oslobađanja plinova potrebno je modificirati prehranu izostavljajući prehrambene namirnice koje pospješuju stvaranje plinova u crijevima. Na taj način moguće je broj flatusa na dan svesti u normalne granice (do 14/dan).

Primjena mekinja ili preparata psilija u dostatnim dozama u najmanju ruku poboljšava konstipaciju, omekšava tvrda skibala, pa stolica lakše prolazi kroz debelo crijevo. Primjena tih pripravaka smanjuje segmentalnu motoričku aktivnost crijeva, pospješuje propulzivnu aktivnost te pražnjenje debeloga crijeva. Najbolji terapijski efekt postiže se u bolesnika s tvrdom stolicom, konstipiranih, bolesnika s naglašenom urgencijom, a maksimalni se učinak postiže primjenom najmanje 30 g vlakana na dan. Nadalje, postoji dobar učinak i u bolesnika s dijarejom te bolima. Od preparata koji nadomještaju vlakna u prehrani rabe se još i pektin od topljivih te celuloza ili lignin od netopljivih pripravaka (24, 39).

Farmakoterapija SIC-a

Mnogi su se preparati primjenjivali u liječenju SIC-a, ali bi nakon početnoga entuzijazma, često uzrokovanog placebo učinkom, ubrzo došlo do njihova napuštanja. U današnje vrijeme najčešće se primjenjuju lijekovi iz ovih skupina: spazmolitici, antidepresivi, a od drugih skupina primjenjuju se lijekovi s prokinetičkim učinkom, anksiolitici, antifatulansi, analozi gonadotropin releasing hormona te inhibitori degranulacije mastocita. Dolazi u obzir još i primjena nekih lijekova koji bi imali učinak na receptore neurotransmitera, kao npr. betaadrenergički antagonisti i agonisti, difenilhidantoin. Primjena ovih lijekova je međutim još uvijek u eksperimentalnoj fazi.

Spazmolitici. Od lijekova koji imaju spazmolitski učinak primjenjuju se antikolinergici, blokatori Ca kanala i neki drugi lijekovi koji svoj učinak ne ostvaruju mehanizmima lijekova iz navedenih skupina. **Antikolinergici** su lijekovi koji se najduže primjenjuju u terapiji SIC-a. Radi se o lijekovima koji spazmolitski učinak ostvaruju blokiranjem kolinergičke živčane funkcije, što reducira kontraktilnu aktivnost crijeva. Dciklomin, prifinijum i cimetropijum su lijekovi koji uspješno djeluju na fekalnu urgenciju i boli. U novije vrijeme primjenjuje se zamifenacin koji je crijevno

specifičan antagonist M_3 -muskarinskih receptora. Ima dobar učinak na supresiju motoričkog odgovora debelog crijeva nakon uzimanja hrane (18, 40). **Inhibitori kalcij-skih kanala** primjenjuju se u liječenju bolesnika sa SIC-om zbog njihova relaksirajućeg učinka na glatko mišićje stijenke crijeva, no malo je objektivnih podataka o njihovoj učinkovitosti. Iz ove skupine lijekova primjenjuju se: verapamil, diltiazem te oktilonijum bromid koji ima izravan inhibicijski učinak na prijenos Ca, a sličan učinak pokazuju i pepermintno ulje te pinaverijum. Od ostalih lijekova koji imaju spazmolitski učinak na crijevno mišićje, a ne pripadaju antikolinergicima ili inhibitorima kalcij-skih kanala primjenjuju se mebeverin i trimebutin. Mebeverin ima relaksacijski učinak na crijevno mišićje sličan papaverin-skomu, a inhibira i ilealnu peristaltiku i motilitet kolona u bolesnika sa SIC-om. Trimebutin stimulira motilitet tankoga crijeva putem perifernih opijatnih receptora, slično morfiju, a inhibira motilitet debeloga crijeva. Međutim, učinak ovih lijekova u bolesnika sa sindromom iritabilnoga crijeva je dvojbjen, a u nekim istraživanjima ne razlikuje se od učinka placeba (1, 2, 4).

Antidepresivi. Ovi lijekovi imaju nekoliko fizioloških učinaka koji otvaraju mogućnost njihova potencijalno korisnog učinka u liječenju SIC-a. Imipramin, triciklički antidepresiv, pokazuje inhibitorni motorički učinak na crijeva. Neke su studije pokazale učinkovitost primjene tricikličkih antidepresiva u bolesnika sa SIC-om što se ogledalo poboljšanjem depresije, smanjenjem broja epizoda povraćanja, nesаницe, boli te reguliranjem dijareje. Cilj primjene ovih lijekova je podići raspoloženje, a imaju i posredan učinak na "transit time" (usporavaju), visceralnu aferentnu funkciju itd. U nekim studijama ističe se dobar učinak kombinacije tricikličkog antidepresiva s nekima od inhibitora ponovne pohrane serotonina (fluoksetin, paroksetin), a u jednoj studiji ističe se poboljšanje kod 89% bolesnika koji su tretirani navedenom kombinacijom (1, 4).

Prokinetici. Ubrzavaju tranzit sadržaja crijevom, a mogu se primjenjivati u bolesnika s predominirajućom konstipacijom. U ovu skupinu spadaju domperidon, koji djeluje putem dopaminergičkih receptora, te cisaprid, prukaloprid i tegaserod koji stimuliraju kolinergičke aktivnosti putem $5-HT_4$ -receptora te vjerojatno i putem $5-HT_7$ -receptora.

"Antigas" preparati. Radi se o lijekovima koji smanjuju količinu plinova u crijevima kao što su: preparati silikona (simetikon), aktivni ugljen, beano (mikrobne alfa-galaktozidaze, smanjuje produkciju H_2 u crijevu). Primjenjuju se u bolesnika sa SIC-om kod kojih dominira nadutost i osjećaj suviška plina u crijevima.

Analozi hormona rasta. U nekim studijama ističu se pozitivna iskustva u liječenju sindroma iritabilnoga crijeva primjenom leuprolida. Učinak takvih lijekova sastoji se u redukciji sinteze gonadotropina i posljedičnom smanjivanju varijacija lučenja gonadalnih hormona, što pozitivno utječe na simptome iritabilnoga crijeva.

Antiaferentni lijekovi. Radi se o novijoj skupini lijekova čiji se utjecaj ogleda u modificiranju aferentnog luka inervacije crijevnoga živčanog sustava. Djeluju putem sljedećih mehanizama: modifikacija oslobađanja medijatora boli u stijenci crijeva, modifikacija na perifernim aferentnim receptorima, inhibicija aferentne transmisije, modifikacija aferentne aktivnosti u SŽS-u. U ovu skupinu lijekova spadaju **agonisti kappaoipoidnih receptora** (fedotozin: smanjuje visceralnu percepciju), **antagonisti 5-HT3-receptora** (aloksetron: pospješuje kolonov "transit time" te rek-talni compliance, primjena u predominantnoj dijarealnoj formi SIC-a), **antagonisti 5-HT4-receptora** i **somatostatin**.

Alternativni preparati. *Fumaria officinalis*, *Curcuma xanthorrhiza*, *Ayurveda* bez sigurnih su dokaza djelotvornosti u dvostruko slijepim pokusima. **Smrznute kulture Streptococcus faeciuma** u jednoj su studiji pokazale efikasnost u 81% bolesnika naspram 41% kod placeba, no još uvijek su podaci nedostatni.

Ne postoji ni jedan lijek za koji je sigurno dokazano da pomaže u svih bolesnika sa SIC-om. No, u određenim situacijama, kada plinovi, konstipacija, dijareja ili bol u abdomenu postaju dominantna pojava, može se primijeniti terapija usmjerena prema specifičnom simptomu (1-4).

Psihološki i bihevioristički terapijski pristup. Ove metode liječenja primjenjuju se u bolesnika u kojih se prije opisanim terapijskim mjerama ne postiže adekvatan učinak. Primjenjuju se različite metode: hipnoterapija, *biofeedback*, *stress management* / relaksirajući programi itd.

Stupnjevani, multikomponentni terapijski pristup. Bolesnici sa SIC-om koji dolaze u gastroenterološke ambulante, odnosno u tercijarne zdravstvene centre, više su opterećeni tegobama te pokazuju tendenciju depresiji, anksioznosti, paničnom ponašanju ili drugim psihosocijalnim poremećajima. Bolesnici pak koji posjećuju uglavnom primarne ili sekundarne centre, obično su u nekoj srednjoj poziciji naspram onih sa SIC-om koji uopće ne traže liječničku pomoć (4).

Stoga je u primarnoj praksi obično dovoljna pozitivna dija-gnoza, razgovor s bolesnikom te pojašnjenje naravi bolesti, razuvjeravanje o malignoj bolesti te savjeti o prehrani. Primjena mekinja i preparata bogatih vlaknima obično će pomoći bolesniku. Bolesnici u kojih nema poboljšanja ili su upućeni u specijalističku ambulantu, zahtijevaju dodatnu pažnju. Promjena načina života (prestanak pušenja, redovita prehrana, bez smjenskoga rada itd.) te primjena antistresnog programa ili relaksacijske terapije može biti korisna. Ako je prisutan određeni simptom koji dominira tijekom dana, potrebno ga je ciljano farmakološki tretirati (tablica 2).

Kod bolesnika sa SIC-om i predominacijom konstipacije preporučuju se sljedeće terapijske smjernice: povećati volumen stolice, smanjiti naprezanje pri defekaciji, povećati

Tablica 2. Simptomatska terapija u bolesnika sa sindromom iritabilnoga crijeva

Simptom	Lijek	Doza
Dijareja	Loperamid	1-2 tablete prema potrebi, najviše 6 tableta
	Kolestiramin	1-2 vrećice prije spavanja
Konstipacija	Mekinje	1 žlica, 3x na dan
	Psilijum	1 žlica, 3x na dan
	Laktuloza	1-2 žlice uvečer
	PEG otopina	240 ml uvečer
Abdominalna bol	Antikolinergici	uzeti prije jela ako bol nastupa poslije
	Triciklički antidepresivi	kod težih boli
Plinovi/ napuhnutost	Simetikon	1-2 tablete prema potrebi
	Beano	1-2 kapljice uz jelo

PEG = polietilen glikol

unos vlakana, a od laksativa se primjenjuju volumna sredstva i osmotski laksativi. Prokinetik može biti od koristi kod nekih bolesnika, a potrebno je izbjegavati dugotrajnu uporabu stimulirajućih laksativa zbog pogibli od neuralnih oštećenja crijeva.

Kod bolesnika s dominantnom dijarejom potrebno je prilagoditi dijetu te eliminirati štetne navike. Od lijekova se često rabe agonisti opijatnih receptora (loperamid, difenoksilat+atropin) koji imaju dobru učinkovitost. Primjena spazmolitika u bolesnika s proljevima korisna je u suprimiranju gastrokoličnog odgovora, a povoljne rezultate daju i antidepresivi te kolestiramin.

Bolesnici u kojih se i dalje ne postigne zadovoljavajući uspjeh, terapijski su vrlo izazovni. Prije navedene mjere mogu se revidirati i intenzivirati. Valja pomišljati i na mogućnost alternativne dijagnoze te prema potrebi učiniti nove dijagnostičke pretrage. Ako postoji psihijatrijski poremećaj, potrebno ga je liječiti.

Bolesnici sa sindromom iritabilnoga crijeva trebaju i emocionalnu potporu koja bolesniku pruža dodatan osjećaj pažnje i razumijevanja, a za to je obično u najboljoj poziciji njegov obiteljski liječnik (1, 2).

Zaključci

Sindrom iritabilnoga crijeva funkcionalni je poremećaj crijeva visoke učestalosti.

Osobito je zastupljen u mladim dobnim skupinama.

Terapijski pristup je multikomponentan i stupnjeviti, a zahtjeva veliki angažman i bolesnika i liječnika.

Novosti u liječenju sastoje se u primjeni lijekova koji bi djelovali na aferentnu hipersenzitivnost i crijevnog, i središnjega živčanog sustava, no potrebno je više podataka kako bi se donijeli valjani zaključci o njihovoj djelotvornosti.

Literatura

- HASLER WL, OWYANG C. Irritable bowel syndrome. U: Yamada T i sur, ur. Textbook of gastroenterology. Philadelphia-New York-Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins 1999: 1884-903.
- WINGATE DL. The irritable bowel syndrome. U: Kumar D, Winigate D, ur. An illustrated guide to gastrointestinal motility. London: Churchill Livingstone, 1993: 583-93.
- BILIĆ A, JURČIĆ D. Motilitet probavnog sustava. U: Vucelić B. ur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada, Zagreb, 2002.
- TALLEY NJ, ZINSMEISTER AR, MELTON U. Irritable bowel syndrome in a community: symptom subgroups, risk factors and health care utilization. Am J Epidemiol 1995; 142:76-3.

5. HEATON KW, O'DONNELLY ILL, BRADDON FEM, MOUNT-FOTD RA, HUGES AO, CRRIPS PJ. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British human community, consultants and non-consulters. *Gastroenterology* 1992; 102:1962-7.
6. KAY L, JORGENSEN T, JENSEN KH. The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. *J Intern Med* 1994; 236:23-30.
7. LIND CD. Motility disorders in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:279-95.
8. MAYER EA, RAYBOULD HE. Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. *Gastroenterology* 1990; 99:1688-704.
9. GROTZ RL, PEMBERTON JH. Abnormalities of anorectal function. U: Kumar D, Wingate D, ur. *An Illustrated Guide To Gastrointestinal Motility*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993: 655-73.
10. MACINTOSH DG, THOMPSON WG, PATEL DG i sur. Is rectal biopsy necessary in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1407-9.
11. THOMPSON WG i sur. Functional bowel disorders. U: Drossman D. i sur. ur. *The Functional Gastrointestinal Disorders*. Boston: Little Brown and Company; 1994, 25-71.
12. JAIN-GUPTA JP, GUPTA S, RAO KP, BABRE PB Neuroticism and stressful life events in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 90-1.
13. CREED F, CRAIG T, FARMER R. Functional abdominal pain, psychiatric illness, and life events. *Gut* 1989; 29: 235-42.
14. BLANCHARD EB, SCHARFF L, SCHWARTZ SP, SULS IN, BARLOW DH. The role of anxiety and depression in the irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* 1990; 28:401-5.
15. DELVAUX M, DENIS P, ALLEMAND H. Sexual abuse is more frequently reported by IBS patients than by patients with organic digestive diseases or controls. Results of a multicentre inquiry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 345-52.
16. DROSSMAN DA, LESERMAN J, NACHMAN G, LI Z, GLUCK R TOOMEY TC, MITCHELL M. Sexual and physical abuse and gastrointestinal illness: Review and recommendations. *Ann Intern Med* 1995; 123:782-94.
17. MOYER DM, DIPIETRO L, BERKOWITZ RL, STUNKARD AI. Childhood sexual abuse and precursors of binge eating in an adolescent female population. *Int J Eat Disord* 1997; 21:23-30.
18. IRWIN C, FALSETTI SA, LYDIARD RB, BALLENGER JC, BROCK CD, BRENER W. Comorbidity of posttraumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Clin Psych* 1996; 57: 576-8.
19. WITHEAD WE, HOLTKOTTER B, ENCK P, HOELZ R, HOLMES KD, ANTHONY J, SHABSIN HS, SHUSTER MM. Tolerance for rectosigmoidal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1187-92.
20. GUTHRIE EA, CREED F, DAWSON D, TOMENSON B. A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome: Clinical and psychological features. *Gastroenterology* 1991; 100: 450-57.
21. WITHEAD WE, WINGET C, FEDORAVICIUS AS. Learned illness behavior in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 1998; 27:202-8.
22. HOLTMAN G, GOEBELL H, TALLEY NJ. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: is there a common pathophysiological basis? *Am J Gastroenterol* 1997; 92(6):954-9.
23. DROSSMAN DA. Identification of sub-groups of functional disorders. *Gastroenterology Int* 1990; 3:159-72.
24. DROSSMAN DA, THOMPSON WG. The irritable bowel syndrome: review and a graduated multicomponent treatment approach. *Ann Intern Med* 1992; 116:1009-16.
25. EVERHART JE, RENAULT PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:998-1005.
26. THOMPSON WG, CREED F, DROSSMAN DA, HEATON KW, MAZZACCA G. Functional bowel disorders and chronic functional abdominal pain. *Gastroenterology Int* 1992; 5:75-91.
27. TALLEY NJ, PHILLIPS SF, BRUCE B i sur. Relation among personality and symptoms in nonulcer dyspepsia and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 99:327-33.
28. THOMPSON G. Functional Bowel disorders. U: Drossman D i sur. ur. *The Functional Gastrointestinal Disorders* Boston: Little Brown and Co.; 1994, 115-75.
29. MANNING AP, THOMPSON WG, HEATON KW, MORRIS AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel syndrome. *Br Med J* 1978; 2:653-4.
30. THOMPSON WG. Irritable bowel syndrome: a guideline for diagnosis. *Gastroenterology Int* 1989; 2:92-959.
31. American Gastroenterological Association medical position statement Irritable bowel syndrome: A Technical Review for Practice Guideline Development. *Gastroenterology* 1997; 112:2118-9.
32. DEWSNAP P, GOMBORONE J, LIBBY G, FARTHING M. The prevalence of symptoms of irritable bowel syndrome among acute psychiatric inpatients with an affective diagnosis. *Psychosomatic* 1996; 37: 385-9.
33. RICHTER JE, BRADLEY LA, CASTELL DO. Esophageal chest pain: current controversis in pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1989; 110.66-78.
34. DROSMANN DA, SANDLER RS, MCKEE DC, LOVITZ AI. Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology* 1982; 83:529-34.
35. ENCK P, WITHEAD WE, SCHUSTER MM, WEINBECK M. Clinical symptoms, psychopathology and intestinal motility in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 27:293-300.
36. KRUIS W, THIEME CH, WENZELREI M, SCHUSLER P, ROLL J, PAULUS W. A Diagnostic Score for the Irritable Bowel Syndrome. Its value in the Exclusion of Organic disease. *Gastroenterology* 1984; 87:1-7.
37. HUTCHINSON R, NOTGHI A, SMITH NB, HARDING LK, KUMAR D. Scintigraphic measurement of ileocaecal transit in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Gut* 1995; 36:585-9
38. LONGSTRETH GF. Irritable bowel syndrome. Diagnosis in the managed care era. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1105-11.
39. FRANCIS CY, WHORWELL PI. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994; 334:39-40.
40. SAMSON M The role of Anticholinergics. *Digestion* 1995; 56:433-42.



hepatil® za bolju funkciju jetre

Hepatil zahvaljujući svojoj djelatnoj tvari L-ornitin L-aspartat olakšava detoksikaciju i regeneraciju stanica jetre pri jetrenim poremećajima različitog uzroka:

- dugotrajne medikamentne terapije
- uzimanja alkohola
- kod preboljelog hepatitisa

Hepatil potpomaže funkciju jetre, potiče izlučivanje toksičnih tvari i štiti jetru.

