

Biljna vlakna i probiotici u apotekarskoj praksi

1. Uvod

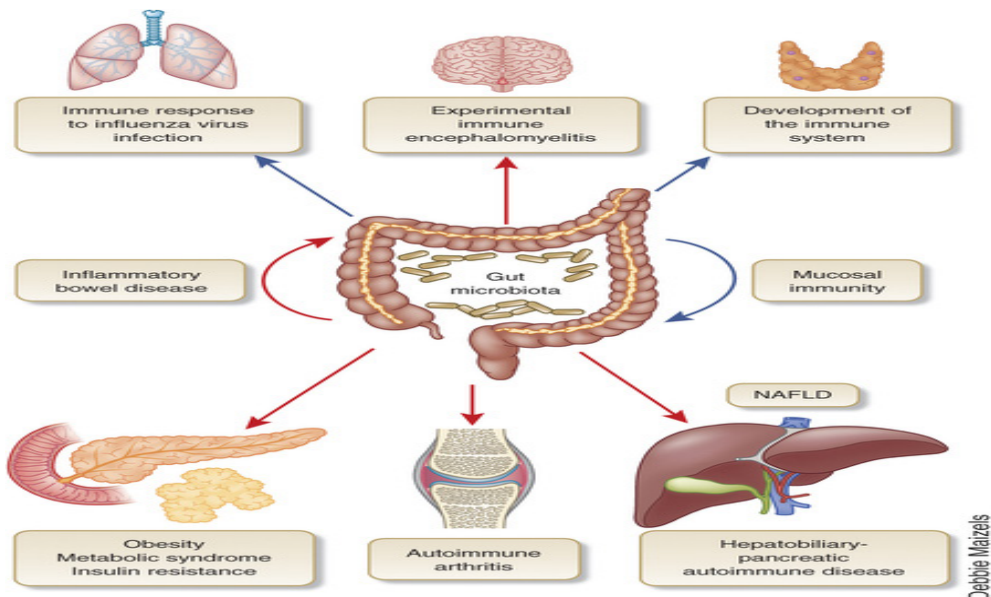
Prema definiciji Svetske Zdravstvene Organizacije, probiotici su živi mikroorganizmi koji kada se unose u adekvatnoj količini doprinose zdravlju domaćina, imaju pozitivan efekat i stimulšu fiziološke mehanizme u organizmu, ali i regulišu neke crevne i vancrevne poremećaje. Daju se kao dodatak specifičnoj terapiji. Često se kombinuju sa prebioticima, oligosaharidima koji ne podležu procesu digestije i utiču na rast povoljnih bakterija u gastrointestinalnom traktu (GIT-u). Najčešći bakterijski sojevi su: *Lactobacillus* (*Acidophilus*, *sporogenes*, *plantarum*, *rhamnosus*, *ruteri*, *lactis*, *brevis*, *casei*, *paracasei*), *Bifidobacterium* (*Bifidum*, *infantis*, *longum*, *breve*, *lactis*, *thermophilum*),

Streptococcus (*Lactis, termophilis, enterococcus, pediococcus, propionibacterium*), i kao jedina probiotska kvasnica *Sacharomyces boulardii*. Svaki od ovij sojeva ima nekoliko različitih vrsta. 95% ćelija u telu čoveka su mikrobna flora. Najveća mikrobna sredina je u kolon : 10^{11} – 10^{12} ćelija/g u kolonu. Broj mikrobnih ćelija koje žive u našim crevima je 1000x veći od broja ljudi na Zemlji, a ukupna težina iznosi 1 kg.

2. Mikrobiota

2.1. Diverzitet, varijacija i funkcija mikrobioma

- Svaka osoba ima ~400 različitih vrsta mikrobiota (“otisak prsta”)
- Ukupno postoji preko 5.000 vrsta mikroobiota
- Postoje razlike u mikrobiotskoj flori između geografski i genetički udaljenih grupa
- Mikrobiota se prilagođava uticajima sredine (higijena, ishrana, primena lekova itd)



Intestinalna mikrobiota ima sistemski uticaj na zdravlje

- Kodiraju 100x više gena od humanog genoma

- Transformiše ~100g nesvarene hrane
- Obezbeđuje energiju (SCFAs) za enterocite
- Sintetiše (esencijalne) aminokiseline
- Sintetiše vitamine K i B₁₂
- Učestvuje u metabolizmu steroida (žučnih soli i hormona)
- Štite od patogeneza
- Jacaju odbrambene imunoloske mehanizme
- Utiče na metabolizam masti
- Stimuliše sintezu serotonina koji utiče na funkcije digestivnog trakta, ali i CNS-a

Upotreba mikrobioma u terapijske svrhe i dijagnostika ovih poremećaja je na samom početku naučnih ispitivanja i predstavlja dalji put u shvatanju mnogih gastroenteroloških bolesti. Fekalna transplatacija (FT) u lečenju ponavljanih oblika pseudomembranoznog kolitisa je jedina terapijska opcija u ovom trenutku. Neuravnoteženost normalne mikroflore je osnova mnogih hroničnih bolesti kao što su antibiotska diareja, infekcija *Clostridium diff*, sindroma iritabilnog kolona pa i inflamatornih bolesti creva.

2.2. Uloga probiotika u humanoј populaciji

Probiotici održavaju normalan sastav crevne mikroflore procesima kompeticije i antagonizma. Probiotske bakterije se vezuju za epitel digestivnog trakta i ne dozvoljavaju patogenim bakterijama da dalje prodiru. Neke od probiotskih bakterija kao što su *Lactobacillus* sojevi fermentisu laktozu i produkuju mlečnu kiselinu koja snizava PH crevnog sadržaja što nepovoljno utiče na zadržavanje patogenih bakterija. Pokazano je da *Lactobacillus salivarius* produkuje najveću količinu mlečne kiseline i inhibira rast *Helicobacter pylori* bakterije, te na taj način može da prevenira nastanak gastritisa, ulkusa i karcinoma želuca naročito u endemskim sredinama. Studije su pokazale da probiotici povećavaju aktivnost digestivnih enzima. Neki od probiotika, uglavnom *Lactobacillus* sojevi sekretuju vitamin B, neke esencijalne masne kiseline i enzime i pomažu proces digestije. Tokom antibiotske terapije normalna mikroflora biva uništena ili

suprimirana što dozvoljava rast oportunističkih ili patogenih sojeva bakterija i kao rezultat toga može nastati umerena ili izražena diareja. To su pre svega citotoksični sojevi *Clostridium difficile* koji posle antibiotika oštećuju crevnu mukozu i dovode do diareje. Preventivna upotreba *S. boulardi*, *L. rhamnosus* i *L. casei* redukuju rizik od antibiotskog kolitisa. Prevencija infektivne diareje je najšire prihvaćena indikacija za primenu probiotika u svakodnevnom životu. Takođe, poznata je i njihova uloga u prevencije Rotavirusne infektivne diareje u odojčadi i male dece. Rota virus se replikuje u epitelu tankog creva i normalna crevna flora je veoma važna u odbrani i odgovoru organizma na virusnu replikaciju. U nekoliko dobro kontrolisanih kliničkih studija je pokazano da probiotici *L. Rhamnosus* GG, *L. reuteri* i *B. animalis* Bb12 mogu da skrate dužinu trajanja i jačinu virusne diareje u dece. Probiotici imaju značaja i u lečenju intolerancije prema laktozi koja je genetski poremećaj, gde zbog nedostatka laktaze ne dolazi do razlaganja laktoze u glukozu i galaktozu. Takve osobe pri unosu mleka i mlečnih proizvoda imaju nadimanje, pretakanje i diareju. Nerazložena laktoza u crevima biva degradirana od strane enzima B-galaktozidaze koga proizvode crevne bakterije. Upotrebom probiotskih preparata koji sadrže *S. thermophilus* i *L. Bulgaricus*, koji imaju visoku aktivnosti B-galaktozidaze ovaj problem može biti prevaziđen. Probiotici imaju i blago imunomodulatorno dejstvo povećavaju sekreciju IFN γ i IL2. Što može biti od značaja u prevenciji alergija i inflamacije.

3. Dijareja uzrokovana *Clostridium difficile* infekcijom

Primena *S. boulardii* u kliničkoj praksi ima sve veću ulogu i značaj, ne samo u lečenju široko rasprostranjenih postantibiotskih diareja već i najčešće intrahospitalne infekcije *Clostridium difficile* (CDI). Učestalost javljanja CDI se u poslednjih 10 godina povećala za 6-20 puta, a situaciju dodatno otežava i pojava novih, modifikovanih sojeva, koji su virulentniji, rezistentniji na terapiju i prouzrokuju više komplikacija sa većom stopom smrtnosti. Prosečno vreme potrebno za kontaminaciju pacijenta CDI je 3,2 dana u bolničkim uslovima, uz faktore rizika kao što su starija životna dob, postojanje nazogastrične sonde, udruženi komorbiditeti, imunodeficientna stanja, dužina bolničkog lečenja, operacije, paralelne nekritične upotrebe antibiotika i inhibitora protonske pumpe.

Tabela 1. Antibiotici i njihova povezanost sa nastankom *Clostridium Difficile* infekcije

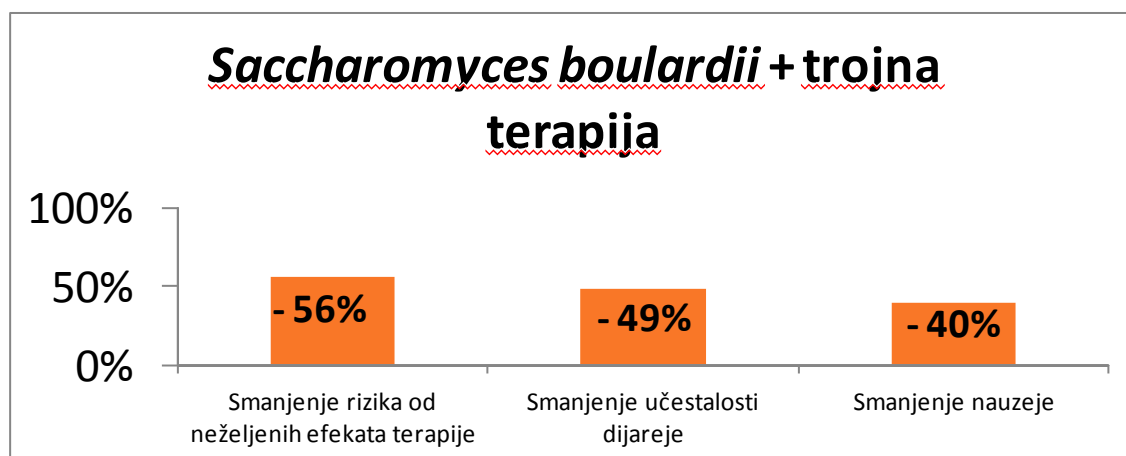
Klasa Antibiotika	Povezanost sa <i>Clostridium difficile</i> Infekcijom
Klindamicin	Vrlo cesto
Ampicilin	Vrlo cesto
Amoxicillin	Vrlo cesto
Cephalosporini	Vrlo cesto
Fluoroquinoloni	Vrlo cesto
Ostali penicilini	Ponekad
Sulfonamidi	Ponekad
Trimetoprim	Ponekad
Trimetoprim-sulfamethaxole	Ponekad
Makrolidi	Ponekad
Aminoglikozidi	Veoma retko
Bacitracin	Veoma retko
Metronidazol	Veoma retko

4. Probiotici uz protokol za lečenje *Helicobacter pylori* infekcije

Pored uloge u prevenciji i lečenju postantibiotskih dijareja i *Clostridium difficile* infekcije, sve veću ulogu *S. boulardii* ima i u povećanju uspešnosti eradikacije *H. pylori* infekcije. *H. pylori* infekcija je u našoj sredini zastupljena sa 60-70%, s tim da se uspešnost eradikacije po uvođenju *S. boulardii* povećala za 9-11%. Uvođenje *S. boulardii* u protokol za lečenje *H. pylori* je pokazao da se smanjuju neželjena dejstva eradikacione terapije, povećava stopa eradikacije i smanjuje broj recidiva. Meta analiza iz 2015. god. obuhvatila je 11 studija sa 2.200 pacijenata, među kojima 330 dece. Pokazano je da dodatak *S. boulardii*

standardnoj trojnoj terapiji povećava stopu eradikacije od *H. pylori* infekcije i smanjuje neželjene efekte trojne terapije za oko 50%. Pored *S. boulardi*, *L. reuteri* i *L. GG* su pokazali povoljan efekat u smanjenju neželjenih efekata eradikacione terapije. Ono oko čega još uvek nema definitivnog stava je da li probiotike davati tokom eradikacione terapije ili nakon terapije i koliko dugo. Najčešće se tokom eradikacione terapije i 2-4 nedelje po završetku terapije.

Tabela2. Efikasnost *Sacharomyces bulardi* u eradikaciji *H.pylori* infekcije



5. Sindrom iritabilnog kolona (IBS)

Iritabilni kolon (*irritable bowel syndrome* – IBS) je hronični funkcionalni poremećaj donjih partija gastrointestinalnog trakta (GIT) komplikovane etiologije, gde nekoliko faktora udruženo dovode do ovog poremećaja. To su: genetska predispozicija, stres, dijeta, uticaj crevnih mikrobiota, poremećaj motiliteta i mukozalna inflamacija niskog stepena (Tabela 3).

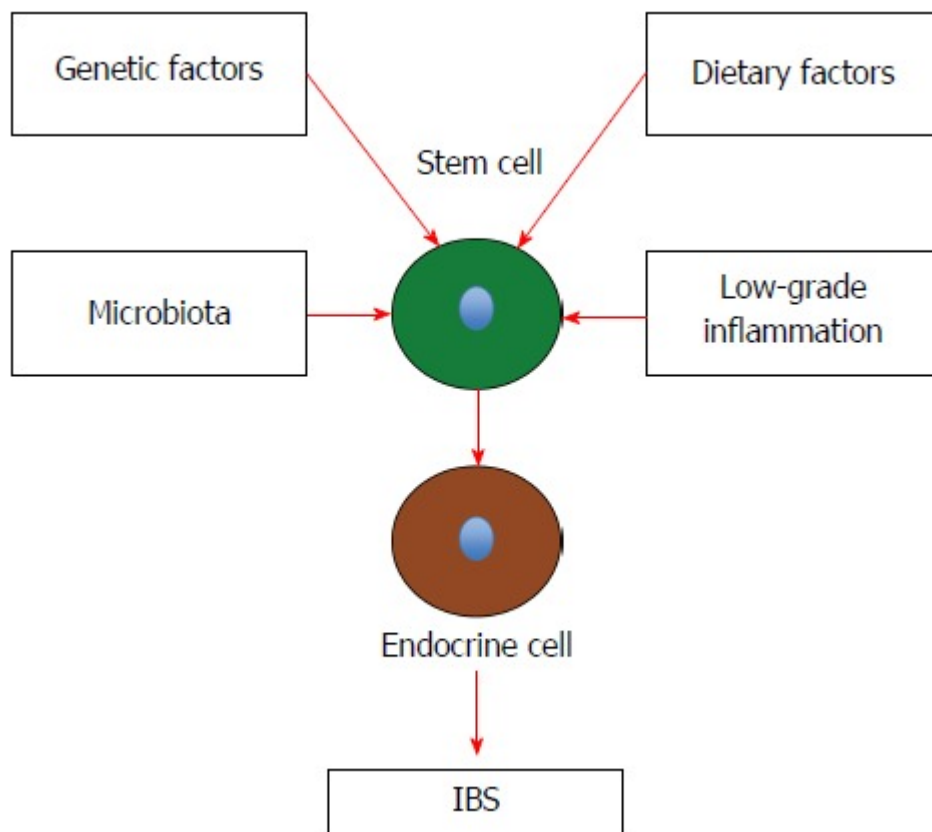


Tabela 3. Faktori koji uticu na nastanak IBS-a

Faktori spoljne sredine su vazni, jer prevalenca nije ista u azijskim zemljama i razvijenim zemljama i Severnoj Americi gde nacin zivota i socioekonomski uslovi imaju veliki uticaj. Prevalenca u opstoj populacije iznosi izmedju 5-11%. Uglavnom oboljevaju mladji ljudi izmedju 20-39 godine zivota, a 2/3 pacijenata su žene. Ovaj poremećaj može da se javi i kod dece ali i kod starije populacije kod koje tegobe počinju još u mladosti. Ipak u starijoj dobnoj grupi mora da postoji oprez i potreba da se ponovo evaluiira dijagnoza bolesti radi mnogo cesce pojave organskih oboljenja GIT-a kod te populacije. U takozvane “alarmne kliničke simptome”, što znači da pacijenta treba uputiti lekaru spadaju: skorija promena u nacinu praznjenja, nagli gubitak u telesnoj težini, pojava krvi u stolici, anemija, kao i pozitivna porodična anamneza na Ca u digestivnom traktu. Simptomi IBS-a su: abdominalni bol, nadutost i gasovi, izmene u nacinu praznjenja i formiranosti stolice, pretakanje, cesti gasovi, urgencija odnosno hitnost za praznjenje. Bol je u vidu grceva i obicno prolazi posle praznjenja za razliku od bola kod inflamatornih oboljenja creva koji se nastavlja nevezano za pražnjenje creva. Bol u svojoj jačini varira i može postojati i IBS bez bola, gde dominiraju nadutost i pretakanje. IBS može biti praćen

prolivom, zavorom ili smenjivanjem jednog i drugog poremećaja. IBS je dosta čest kod pacijenata u svakodnevnoj gastroenterološkoj praksi. Statistika govori sledeće :

- 10-25% odrasle populacije boluje od ovog poremećaja
- 20-50% pacijenata koji posete gastroenterologa pate od IBS-a.
- Samo 10-20% pacijenata sa
- simptomima ima dijagnostikovan IBS
- 2 x česci kod žena nego kod muškaraca



Slika 1. Izgled debelog creva u IBS

Iz tih razloga IBS negativno utiče na kvalitet života ovih pacijenata ali takodje i na ekonomski deo zdravstvenog sistema koji je opterećen dijagnostikom i čestom potrebom za lečenjem ovih pacijenata.

Dijagnoza IBS postavlja se na osnovu Rome III kriterijuma.

Dijagnostički kriterijumi za sindrom iritabilnog creva (Rimski kriterijumi III)

Najmanje 3 meseca kontinuiranih ili rekurentnih simptoma

Abdominalna bol ili nelagodnost koja

- a. popušta sa defekacijom i/ili
- b. povezana sa promenama učestalosti stolice i/ili
- c. povezana sa promenama konzistencije stolice

Dva ili više od sledećih simptoma :

- a. promena frekvence stolice (više od tri stolice/dan ili manje od 3 stolice/nedeljno);
- b. promena konzistencije stolice (čvrsta, klikecasta ili vodenasta stolica);
- c. promenjene u načinu praznjenja (naprezanje, urgencija, osećaj nedovoljne ispraznjenosti);
- d. sluz u stolici, i/ili
- e. osećaj abdominalne distenzije

Pojava bolova koji se pojačavaju posle praznjenja, skorasnja izmena u načinu praznjenja, pojava krvi u stolici mogu da upute na organski poremećaj, a ne na funkcionalni, kao što je IBS.

Novi Rome IV kriterijumi po kojima se IBS dijagnostikuje ako postoji rekurentni abdominalni bol, koji se javlja barem jednom nedeljno uz postojanje dva ili više sledećih karakteristika: a) da je bol povezan sa defekacijom; b) praćen je promenom u frekvenci crevnog praznjenja; c) praćen je promenom u konzistenciji stolice. U odnosu na dužinu trajanja ovi simptomi treba da postoje u poslednja 3 meseca, a počinju u vidu napada i 6 meseci pre postavljanja dijagnoze IBS.

6. Flochove preporuke za upotrebu probiotika iz 2015. god- "najnoviji update "

Revidirane su preporuke za upotrebu probiotika u nekrotizirajućem enterokolitisu, dijareji kod dece, IBS-u, inflamatornim bolestima creva i dijareji uzrokovanoj *C. difficile* infekcijom. Prvi put su u preporukama uključeni su probiotici kod bolesti jetre, kao i indikacije kod hepatične encefalopatije, NAFLD, NASH atopijskog dermatitisa i ekcema u dece. Najefikasniji klinički dokazani sojevi su *Saccharomyces boulardii* i *Lactobacillus rhamnosus* GG.

❖ **Upotreba probiotika u lečenju IBS** : Kod pacijenata koji boluju od IBS-a pokazan je smanjen broj *Lactobacillus*-a i *Bifidobakterija*, a povećan broj anaerobnih bakterija u fekalnoj flori. Probiotici su tek od skoro dobili svoje mesto u lečenju IBS pored ostalih lekova kao što su antispazmotici, selektivni inhibitori serotonina, triciklični antidepresivi, 5-hidroksitriptamin antagonisti (remosetron i alosetron, lubiproston i linaklotid). Efikasnost ovih lekova je limitirana, nuspojave su značajne i mnogi pacijenti pribegavaju manje invazivnim načinima lečenja kao što su dokazani probiotski sojevi i “FODMAPs”- vrsta dijetete koja je u zadnje vreme dala vrlo povoljan efekt u lečenju ovih pacijenata.

Mehanizam dejstva probiotika kod IBS je višestruk: vezivanje za epitel i produkcija supstanci koje imaju antibiotske aktivnosti, kompeticija za razvoj i invaziju patogenih bakterija, jačanje intestinalnog imuniteta produkcijom anti-inflamatornih citokina i konverzija ugljenih hidrata u masne kiseline kratkih lanaca koje su važne za ishranu kolonocita i motilitet creva.

Laktobacili su gram pozitivne anaerobne bakterije koje za svoj rast zahtevaju bogat medijum i imaju ključnu ulogu u fermentaciji hrane. Nalaze se u humanom i animalnom GIT-u, a kod žena i u urogenitalnom traktu. Imaju glavnu ulogu u prevenciji i lečenju crevne infekcije i post antibiotskom kolitisu. Ono što je zapaženo kod pacijenata sa IBS je da se sastav fekalne flore ovih pacijenata i zdrave populacije razlikuju. Tačne razlike su još uvek predmet ispitivanja mnogih studija. Zna se da je razlike postoje u zavisnosti od godina pacijenata i načina ishrane. Mnoge studije su pokazale efikasnost probiotika u lečenju IBS. Meta analize svih studija pokazale su da ti probiotici treba da sadrže *Lactobacile* (*L. plantarum*, *L. casei*, *L. acidophilus*), *Bifidobakterije* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) ili *Streptococcus thermophilus*. Efikasnost probiotika je naročito izražena u smanjenju simptoma pretakanja i nadutosti u IBS-u. Probiotici se u IBS mogu koristiti kao suplementi ostaloj terapiji ili u blažim formama bolesti kao jedina preporuka uz razne dijetetske restrikcije, naročito kod osoba koji pokazuju intoleranciju prema hrani. Tu se pre svega misli na intoleranciju prema laktozi koja se nalazi u mleku koje treba izbegavati kod IBS-a praćenog diarejom. Prvi put u preporuci za upotrebu probiotika kod IBS-a 2015 god. pojavljuje se *L. plantarum* 299V. Ova istraživanja objavljena su u prestižnom gastroenterološkom časopisu (Tabela 4).

Tabela 4. Preporuke za upotrebu Probiotika u 2015. godini

TABLE 1. Recommendations for Probiotic Use: Update 2015

Clinical Condition	Effectiveness	Specific Strain of Organism and Strain References	References
Diarrhea			
Infectious childhood—treatment	A	LGG, <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> SD2112	27–30
Prevention of infection	B	<i>S. boulardii</i> , LGG	27,28,30
Prevention of AAD	A	<i>S. boulardii</i> , LGG, combination of <i>L. casei</i> DN114 G01, <i>L. bulgaricus</i> , snf <i>Streptococcus thermophilus</i>	31–33
Prevention of recurrent CDAD	B/C	<i>S. boulardii</i> , LGG, FMT	34–37
Prevention of CDAD	B/C	LGG, <i>S. boulardii</i>	34,37
IBD			
Pouchitis			
Preventing and maintaining remission	A	VSL#3	38–40
Induce remission	C	VSL#3	41
Ulcerative colitis			
Inducing remission	B	<i>Escherichia coli</i> Nissle, VSL#3	42–44
Maintenance	A	<i>E. coli</i> Nissle, VSL#3	43–45
Crohn's	C	<i>E. coli</i> Nissle, <i>S. boulardii</i> , LGG	46–48
IBS			
	B	<i>Bifidobacterium infantis</i> B5624, VSL#3	49–53*
	C	<i>B. animalis</i> <i>L. plantarum</i> 299V	54 55

Floch M, et al. Recommendations for Probiotic Use—2015 Update. Proceedings and Consensus Opinion. J Clin Gastroenterol 2015;49:S69–S73.

Necrotizing enterocolitis	B	<i>L. acidophilus</i> NCDO1748, <i>B. bifidum</i> NCDO1453	56,57
Recommendations from 2008†			
Immune response	A	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> LAFTI, <i>L. plantarum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. johnsonii</i>	58,59
Allergy			
Atopic eczema associated with cow's milk allergy			
Treatment	A	LGG, <i>B. lactis</i>	59
Prevention	A	LGG, <i>B. lactis</i>	59
Radiation enteritis	C	VSL#3, <i>L. acidophilus</i>	60,61
Vaginitis and vaginitis	C	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. reuteri</i> RC14	62–64
Recommendations from 2015			
Liver disease			
Hepatic encephalopathy	A	VSL#3	8–12
Nonalcoholic fatty liver disease	C	VSL#3, combinations of <i>L. plantarum</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. longum</i>	8,9,13,15,16
Nonalcoholic fatty liver disease in children	C	VSL#3, LGG	17
Alcoholic liver disease	C	VSL#3, LGG, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> with oligosaccharides	8–17

7. *Lactobacillus plantarum* 299v (Lp 299v)

Na našem trzistu postoji probiotik Lp299v koji kao prvu indikaciju ima nadutost, gasove, kao i ostale simptome IBS-a. On sadrži 20 milijardi živih liofilizovanih kultura

Lactobacillus plantarum 299 V. Duplo slepo placebo kontrolisana studija u koju je bilo ukljuceno 214 pacijenata sa IBS (Phillipe Duscotte WJG, 2012, 18(30)-4012-4018) koji su uzimali *L. plantarum* 299 V, 1 caps izjutra tokom 4 nedelja, pokazala je da je *L. plantarum* 299V efikasniji od placeba u redukciji simptoma IBS-a kao sto su abdominalni bol, nadutost i osecaj nedovoljnog praznjenja (Tabela 5). Preko 95% pacijenata posle upotrebe *L. plantarum* 299V je imalo redukciju simptoma IBS-a, pre svega u smanjenju nadutost i gasova, ali i redukcije bola (tabela 6). Njegova glavna prednost je da deluje na uzrok problema, dakle smanjuje nastanak gasova u crevima, pa tegobe trajno nestaju. Pošto se radi o dobrim bakterijama, može se primenjivati u dužem vremenskom periodu, optimalno je bar 4 nedelja. Kvalitet zivota ovih pacijenata bio je znatno bolji, pošto deluje na sve simptome, pa i na smanjenje bola, kao najneprijatnijeg simptoma IBS-a. Lp 299v je bezbedan preparat i moze se preporučiti i trudnicama i dojiljama.

Tabela 5. Lp 299v ima pozitivan efekat na sve simptome IBS-a

(bol, zatvor, proliv, nadutost)

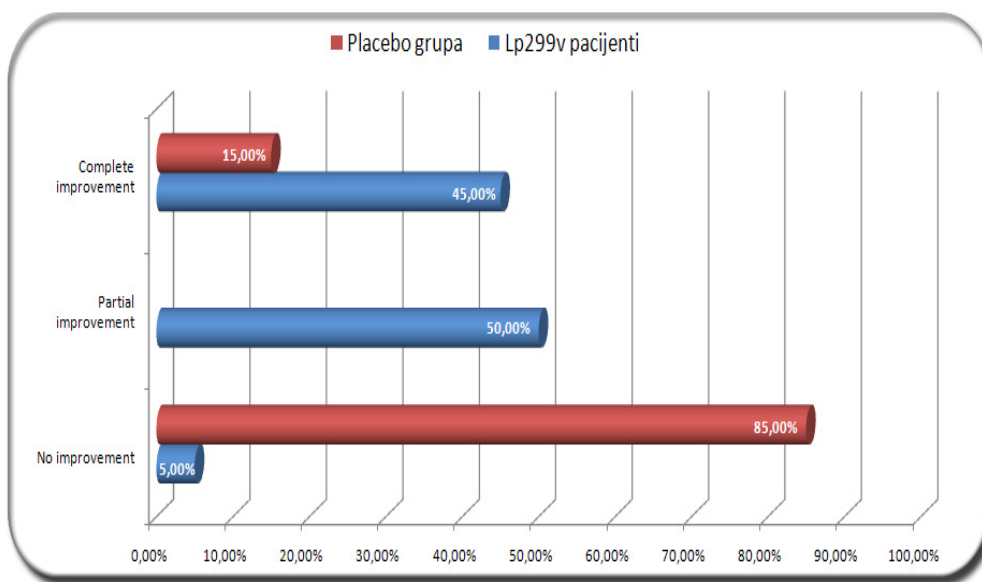
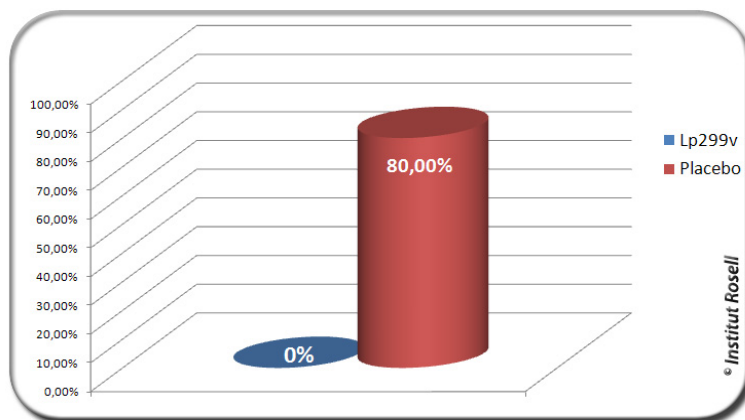


Tabela 6. Efekat Lp 299v na redukciju bola u IBS-u



U poslednje vreme uz primenu Lp 299v, puno se govori o govori o dijeti i pozitivnim efektima FOODMAPs na IBS.

8. Sta je to FODMAPs

Poznato je da vecina simptoma kod IBS-om bivaju pogorsani ili eliminisani uzimanjem neke vrste hrane. Ipak preporuke za strogu dijetu su limitarne. Hrana u GIT moze da stimulise razlicite receptore, menja brzinu prolaska kroz creva, intestinalnu osmolarnost ili sekreciju, CNS-GIT interreakciju, sastav mikrobioma, crevnu propustljivost, odnosno sve ono sto je vazno u patomehanizmu nastanka IBS-a. Prava alergija na hranu zabelezena je u svega 1-4% pacijenata, ali uglavnom kod onih koji imaju simptome IBS-a.

Intolerancija prema hrani je mnogo cesca i nije imunoloski poremećaj. Intolerancija prema hrani je mnogo cesca kod zena sa IBS kod kojih postoji izrazena anksioznost. 50% do 70% pacijenata sa IBS-om ispoljava intoleranciju prema hrani sto dosta narusava njihov kvalitet zivota, opterećujući ih stalno sta ce i gde ce jesti. Deficit laktaze je veoma cest cak u 30% IBS pacijenata a u Aziskoj populaciji čak do 70%. Neresorbovana fruktoza ubrzava transit na nivou tankog creva i ima ulogu prebiotika u kolonu povecavajući produkciju gasa. Oko 50% zdrave populacije ima malapsorpciju fruktoze ukoliko se opterećete sa 25g fruktoze. Ugljenohidrati kratkih lanaca nalaze se u vocu, povrću,

zrnastim plodovima, mahunarkama, orasima i uključuju fruktane, galaktane i poliole. Poliole su alkoholni seceri i uključuju manitol, sorbitol kao najcesci. Ove supstance se minimalno absorbiraju u tankom crevu i dolaskom u debelo crevo povecavaju osmotsko opterecenje i podlezu ekscesivnoj fermentaciji od strane bakterija kolona sto proizvodi gas pre svega hydrogen metan ali i karboksi dioksid i masne kisleine kratkih lanaca. Kod IBS pacijenata ali i kod zdravih ljudi hrana bogata ovim namirnicama produkuje gas i stvara osecaj naduvenosti. Fruktani (frukto-oligosaharidi) se nalaze u pšenici, luku, paprici. FODMAPs je upravo dijeta koja podrazumeva redukciju u ishrani fermentovanih oligosaharida, disaharida, monosaharida i poliola. Nekoliko studija gde su pacijenti sa IBS bili na ovoj dijeti ili na normalnoj ishrani u duzini od jednog do nekoliko meseci pokazala je efikasnost cak u 80 % pacijenata, uglavnom mlađih zena. Najveci efekat je ispoljen u redukciji pretakanja i nadimanja. Sve ove studije su ukljucivale mali broj pacijenata i promenljivu duzina terapije, sto limitira stroge preporuke. Ipak kod mlađih zena kod kojih je iskljuceno organsko oboljenje GIT i koje su pokusavale raznu simptomatsku terapiju za IBS treba pokusati sa FODMAP dijetom uz dodatak Lp 299v, sto vecina ovih pacijenata radije prihvata nego klasicnu terapiju.

9. Opstipacija

Zatvor ili opstipacija predstavlja izostanak spontanog pražnjenja creva, dok se konstipacijom smatra otežano pražnjenje oskudne, tvrde stolice, najčešće manje od tri puta nedeljno u periodu dužem od 3 meseca.

Normalna stolica

Stolica mora biti formirana, dnevne količine 120-140 grama. U slučaju da je prolaz crevnog sadržaja usporen, dolazi do apsorpcije vode od strane sluznice creva uz pojavu "tvrde" stolice. Ritam normalnog pražnjenja varira od 2-3 stolice dnevno do 1 stolice u tri dana. Vrlo važan činiac zdravlja je uredna dinamika pražnjenja crijeva. Po iskorištavanju hranjivih sastojaka hrane, neiskorištene otpadne supstance dospevaju u debelo crevo, odakle se za 18-24 h izlučuju iz organizma. Ako u tom vremenu ne dođe do njihove eliminacije iz organizma, počinju da se nagomilavati uz razvijanje raznih dodatnih simptoma poput nadutosti, mučnine ili oslabljenog apetita.

Kriterijumi za funkcionalnu konstipaciju:

U poslednja 3 meseca u proteklih godinu dana prisutni 2 ili više simptoma:

- Naprezanje prilikom pražnjenja stolice u više od četvrtine defekacija
- Tvrd stolicu ili stolicu u kuglicama u barem četvrtine defekacija
- Osećaj nepotpunog pražnjenja u barem četvrtine defekacija
- Osećaj anorektalne opstrukcije u barem četvrtine defekacija
- Manualna evakuacija prilikom barem četvrtine defekacija
- Frekvencija pražnjenja ređe od 3 puta nedeljno

Nema faze prolivastih stolica, pa nedostaju kriterijuma za IBS kao diferencijanu dijagnozu.

Opstipacija je pojedinačno najčešći simptom digestivnog trakta, koji može biti prolazan (fiziološki ili stresogeni) fenomen, ali i posredica brojnih bolesti ili stanja koje pogađaju čoveka moderne civilizacije. Od opstipacije u neko doba života pati svako, a smatra se da oko trećine ima konstantno taj problem.

Kulturološki gledano, opstipacija se javlja kao posledica modernog urbanog života, nepravilnoj i neredovnoj ishrani, preskakanju obroka, nedovoljnog unosa biljnih vlakana i tečnosti, nemogućnosti pravovremenog tempiranja stolice prema nagonu, nedovoljnom kretanju i "sedalačkom" načinu života u profesionalnoj i privatnoj sferi.

Glavni uzroci zatvora su:

- Metaboličke bolesti (hipotireoza, hiperkalcemija, šećerna bolest)
- Kolagenoze (sklerodermija)
- Nasledne mišićne bolesti (nasledna visceralna miopatija)
- Poremećaji debelog crijeva (inertno debelo crijevo)
- Crevne neurološke bolesti (Hirschprungova bolest, kronična intestinalna pseudoopstrukcija)
- Necrevne neurološke bolesti (Parkinsonova bolest, povrede leđne moždine, multipla skleroza)

- Anorektalni poremećaji (analne strikture, rektokele)
- Razni lekovi (opijati, antacidi (kalcijumski i aluminijumski), antiholinergici, antiepileptici, antidepresivi, antiparkinsonici, diuretici, preparati gvožđa, antihipertenzivi (Ca-blokatori, beta-blokatori))

10. Laksativi

Laksativi (laksansi) jesu lekovi za lečenje zatvora stolice.

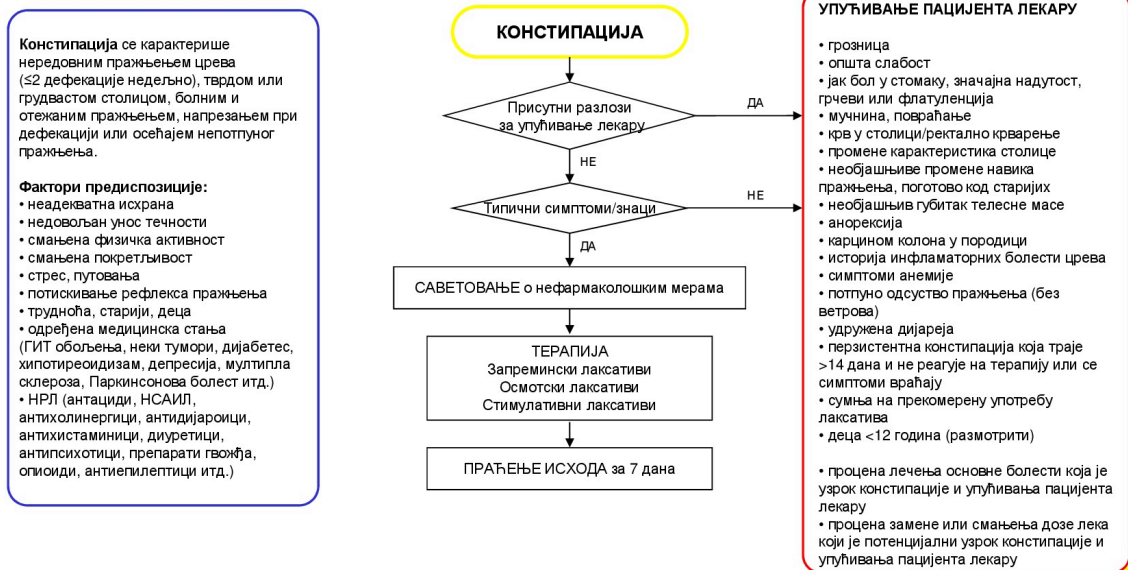
Za lečenje takvog stanja ponekad je potrebno samo prilagoditi ishranu ili unositi dovoljno tečnosti (nefarmakološke mere).

Preporuka Svetske zdravstvene organizacije i FDA je da se putem ishrane unese bar 25-30g dnevno. Nažalost, zbog neredovnog unosa obroka, korišćenja tzv. "brze hrane" i nedovoljno tečnosti, prosečna odrasla osoba danas unese samo oko polovine te količine. Dakle, za normalan rad creva neophodna je suplementacija (dodatni unos) biljnih vlakana.

Prema Smernicama za farmaceute Katedre za farmakokinetiku i kliniku farmaciju iz jula 2016., jasno je naveden algoritam lečenja opstipacije. Počinje se savetovanjem o nefarmakološkim merama, a zatim sa primenom laksativa, i to obavezno sledećim redom: zapreminski, osmotski, pa nadražajni.

Tabela 7. Smernice za farmaceute u terapiji opstipacije

Смернице за фармацеуте Фармацеутска здравствена заштита у терапији констипације



Катедра за фармакокинетику и клиничку фармацију, Универзитет у Београду-Фармацеутски факултет
Секција за фармацеутску здравствену заштиту, Савез фармацеутских удружења Србије

Od zapreminskih laksativa prvi izbor u terapiji je seme azijske bokvice *Plantago ovata*.

Tabela 8. Terapija opstipacije

САВЕТОВАЊЕ ■ исхрана: 4-5 мањих оброка у току дана, постепено повећање уноса биљних влакана (житарице, пшеничне мекиње, грашак, броколи, пасуљ, јабуке итд.); за почетак деловања дијете богате влакнима потребно барем 3-5 дана ■ унос течности: 1,5-2 L воде дневно ■ умерена физичка активност (30 минута сваки дан) ■ навике коришћења тоалета: не журити, одвојити 30 минута након доручка, заузети позицију тако да су колена у висини кукова ■ подршка и/или процена адхеренце: едукација пацијента о значају редовне и правилне примене предложених мера. ПРАЋЕЊЕ ИСХОДА – Пратити учесталост, промену симптома/знака констипације редовно, на сваких 7 дана. Ако се симптоми побољшавају, терапија је успешна и дати подршку пацијенту. Ако нема побољшања, размотрити наставак/промену/допуну терапије или упућивање пацијента лекару.

ТЕРАПИЈА - Уколико нема ограничавајућих фактора уведе се по наведеном редоследу		
1. ЗАПРЕМИНСКИ ЛАКСАТИВИ Семе азијске боквице (<i>Plantaginis ovatae semen, Plantago ovata, Plantaginaceae</i>), <i>P. afras semen, P. indicas semen</i> Први избор у терапији. Дејство наступа за 12-24 сата. Понекад је потребно 48-72 сата за максимални ефекат. Примена захтева повећан унос воде. Може код трудница и дојила. КИ: недијагностиковано ректално крварење, ГИТ констипације, отежано путовање. НРП: пролазни осећај надимања и напетости, ризик од интестиналне и опструкције једнака ако се узима са недовољно воде. Не саветује се употреба непосредно пре одласка на спавање. Избежавати комбиновање са другим лековима (размак барем 30-60 минута).	2. ОСМОТСКИ ЛАКСАТИВИ Макрогол (PEG 3350) Дејство наступа за 24-72 сата. КИ: интестинална опструкција или перфорација, запаљенске болести црева. НРП: грчеви, гасови, надимање. Не примењивати дуже од 14 дана у континуитету. Избежавати употребу других лекова у размаку од 1 сат. Лактулоза Дејство наступа за 48-72 сата. Опрез! Код пацијента који болују од дијабетеса и особа које не подносе лактозу. КИ: преосетљивост на лактулозу и сличне шећере. НРП: гасови и надимање, мучнина и повраћање. Глисерол (супозиторије) Дејство наступа за 15-60 минута. НРП: ректална иритација.	3. СТИМУЛАТИВНИ ЛАКСАТИВИ Лист и плод сене (<i>Sennae folium, Sennae fructus, Cassia angustifolia i Cassia acutifolia, Fabaceae</i>) Кора крушине (<i>Frangulae cortex, Rhamnus frangula, Rhamnaceae</i>) Дејство наступа за 8-12 сати (узимати увече). КИ: интестинална опструкција и стеноза, инфламаторне болести црева, тешка дехидратација. НРП: абдоминални бол, грчеви, код хроничне примене поремећај хомеостазе воде и метаболизма електролита, у зависности од рН урина, може изазвати обојеност у жуто/црвено. Истовремена употреба са лековима који доводе до хипокалемије може појачати електролитни дисбаланс. Бисакодил Дејство наступа за 6-12 сати (таблете), 15-60 минута (супозиторије). КИ: илеус, опструкција црева, акутна абдоминална обољења, тешка дехидратација. НРП: абдоминални бол, мучнина, грчеви, а код примене супозиторија локална иритација. Не треба их примењивати истовремено са млеком, H_2 антагонистима, инхибиторима протонске пумпе и антацидима (размак ≥ 1 сат). Опрез код стимулативних лаксатива! Дужа употреба може довести до зависности. Не код деце <12 година (само уз препоруку специјалисте).

1. Agencija za lekove i medicinska sredstva (ALIMS). <http://www.alims.gov.rs>
2. Alan Nathan. *Nonprescription medicines constipation*. Pharmaceutical Press 2010.
3. American Pharmacists Association. *OTC Advisor: Self-care for gastrointestinal disorders*. 2010:9-15.
4. British National Formulary 71. 2016 (BNF). <http://www.bnf.org>
5. Edwards C, Stillman P. *Mala oboljenja ili velike bolesti: Priručnik za farmaceute*. Data Status. 2011.
6. EMA/HMPC/290284/2009. European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema>
7. Pharmacists' letter. *Treatment of constipation in adults*. 2013.
8. World Gastroenterology Organisation. *Global Guidelines: Constipation: a global perspective*. 2010. www.worldgastroenterology.org/assets/export/Userfiles/05_constipation.pdf
9. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. *Constipation*. 2007.

Напомена: Додатне информације о препаратима погледати у сажетку карактеристика лека.

јул 2016.

Mehanizam delovanja zapreminskih laksativa je da u crevima vezuju vodu 60-100x više od sopstvene mase, bubre i formiraju hidrofilne sluzi razmekšavajući stolicu i povećavajući zapreminu crevnog sadržaja, pa predstavljaju fiziološki stimulans za normalan rad creva.

Plantago ovata, kao najpoznatiji zapreminski laksativ, nalaze se u kliničkoj upotrebi dugi niz godina. Radi se o biljnim vlaknima koja su danas prva preporuka u terapiji opstipacije.

Na našem tržištu od skoro se nalazi preparat Plantago ovata u dozi od 5g/ kesici. To je za 53% više vlakana od do sada prisutnih preparata. Za osobe kojima ne prija ukus prirodnih biljnih vlakana (Natural) postoji i preparat sa prijatnom aromom crvene pomorandže (Red Orange). Takođe, postoji i treći preparat koji je jedinstvena kombinacija vlakana i probiotskog soja *Bacillus subtilis* (PLUS), koji svojim delovanjem dodatno ubrzava peristaltiku i deluje na povećanje nivoa sekretornog antitela IgA.

Prednosti preparata Plantago ovata sa 53% više vlakana su:

- Biljni, prirodni preparat koji deluje kao fiziološki laksativ, potpuno imitirajući prirodni rad creva
- Ne izaziva grčeve i lenjost creva, nema stvaranja navike i gubitka normalnog nagona za defekaciju
- Može se primenjivati bez vremenskog ograničenja, a za prve efekte potrebno je 24-48h
- 3 ukusa
- Zbog mehanizma delovanja neophodna je dodatna hidracija (2-3 kesice dnevno rastvorene u čaši vode, uz dodatnu čašu vode)
- Mogućnost primene kod trudnica i dojilja
- Može se primenjivati za tretman hronične opstipacije, ali i kod svih stanja kod kojih je potrebna laka pokretljivost creva i mekša stolica: analne fisure, hemoroidi, stanja posle hirurških intervencija u rektalnoj i ginekološkoj regiji...
- Može se primenjivati svakodnevno u dužem vremenskom periodu kao dodatni izvor vlakana za regulaciju crevne peristaltike

