

## ***Biljni preparati u liječenju sindroma iritabilnog crijeva***

*Matej Paić, Marinko Marušić*

*Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinička bolnica „Sveti Duh“*

### **Sažetak:**

Sindrom iritabilnog crijeva spada među najčešće funkcionalne poremećaje probavnog sustava. Dostupne su brojne farmakološke i nefarmakološke metode liječenja kojima nastojimo adekvatno kupirati simptomatologiju. Veliku terapijsku skupinu čine biljni preparati. Od do sada istraženih biljnih preparata, dovoljno kvalitetnih dokaza postoji tek za njihov manji broj, a u nastavku dajemo pregled literature o najzastupljenijim.

### **Uvod:**

Jedan od najčešćih funkcionalnih poremećaja probavnog sustava je sindrom iritabilnog crijeva. Dijagnoza se postavlja temeljem kriterija Rimskog IV konsenzusa<sup>1</sup> koji ga definiraju rekurentnim abdominalnim bolovima koji se javljaju jednom tjedno u posljednja tri mjeseca, a koji su povezani s dva ili više od idućih kriterija:

1. *poboljšanje simptoma nakon defekacije,*
2. *početak povezan s promjenama u broju stolica,*
3. *početak povezan s promjenama u konzistenciji (izgledu) stolice.*

Sa svojom visokom prevalencijom značajan je čimbenik koji narušava kvalitetu života oboljelih koji se tada često obraćaju svojim obiteljskim liječnicima, a također čini veliki postotak pacijenata u specijalističkim gastroenterološkim ambulantom. Prevalencija u svijetu kreće se oko 11%<sup>2</sup>, sa značajnim geografskim varijacijama, dok se prema studijama provedenim u kontinentalnom dijelu Hrvatske kreće gotovo do 30%<sup>3</sup>. Značajna je predominacija ženskog spola u skupini oboljelih<sup>4</sup> uz primjetan pad prevalencije u viši dobnim skupinama te je prevalencija 25% niža u starijih od 50 godina<sup>5</sup>. Iako patofiziologija poremećaja ostaje do kraja nerazjašnjena najbolje se objašnjava multifaktorskim čimbenicima i biopsihosocijalnim modelom. Patofiziološke studije većinom su usmjerene na ulogu poremećaja crijevnog motiliteta i visceralne preosjetljivosti, ali nije isključena niti mogućnost upale nedektibilne standardnim metodama, promjene crijevnog flore, bakterijskog prerastanja i preosjetljivosti na određene vrste hrane. Imajući u vidu brojne čimbenike koji utječu na ovaj poremećaj limitiranih smo terapijskih intervencija kojima ne možemo djelovati na specifičnu podležeću etiologiju. *Kontrola simptoma i poboljšanje kvalitete života* cilj su terapije sindroma iritabilnog crijeva, a služimo se brojnim nefarmakološkim i farmakološkim metodama liječenja. Prilikom liječenja nužno je uzeti u obzir podtip SIC-a koji se temeljem konzistencije stolice prema Bristolskoj skali, dijeli na oblik u kojem prevlada:

1. konstipacija (SIC-C),
2. proljev (SIC-D),
3. miješani (SIC-M)
4. ili nedefinirani (SIC-U) oblik.

Unatoč tome da su nam na raspolaganju brojni farmakološki terapeutici (spazmolitici, laksativi, prokinetici, sekretagogi, antidijaroici, antidepresivi...) jedan dio naših pacijenata ostaje bez adekvatne terapije ili je ona ograničenog učinka. Posljedično tome često posežu za alternativnim metodama i lijekovima u čemu ih je nužno usmjeriti i o čemu valja otvoreno razgovarati. U ovom članku prikazat ćemo najčešće biljne preparate koji se često spominju i koriste u kontekstu liječenja sindroma iritabilnog crijeva i dokaze o njihovoj djelotvornosti.

### ***Biljni pripravci:***

#### Aloa vera:

Ova sukukelentna biljka od davnina je poznata zbog svojih ljekovitih svojstava. Spominju se antiinflamatorni učinci, pomoć pri reguliranju glikemije te blagotvorni učinci na bolesti kože i probavnog sustava. Dostupni su preparati u obliku gelova, kapsula, sokova i tinktura. Neki od preparata pročišćeni su od aloina koji ima snažan laksativni učinak i može biti povezan s nuspojavama. Tek manji broj kontroliranih studija bavi se mogućim benefitom preparata aloje vere u liječenju sindroma iritabilnog crijeva. U dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj studiji Davisa i sur.<sup>6</sup> u kojoj je sudjelovalo 58 pacijenata koji su uzimali preparate aloje vere ili placebo kroz mjesec dana nije se pokazalo statistički značajne razlike u korist preparata aloje, iako je postojao trend poboljšanja simptoma kod SIC-D oblika, ali tek blizu granice statističke signifikantnosti. Daljnja istraživanja ovih preparata trebalo bi usmjeriti upravo na tu podskupinu pacijenata. Druga randomizirana, „cros-over“, placebo kontrolirana studija Hutchingsa i sur.<sup>7</sup> s 47 pacijenata nije pokazala superioran učinak aloje vere u odnosu na placebo. Potrebna su daljnja istraživanja za korištenje ovih preparata u kontroli simptoma sindroma iritabilnog crijeva, a do tada nema značajnih dokaza u prilog učinkovitosti ovih preparata.

#### Artičoka:

Preparati artičoke, napose ekstrakta njezina lista pokazali su povoljan učinak na metabolizam lipida te funkciju jetre i probavnog sustava. Pretražujući literaturu Walker i sur.<sup>8</sup> dolazili su na 279 pacijenata značajnu redukciju simptoma oboljelih od SIC-a, a čak je 96% pacijenata ocijenilo preparate ekstrakta lista artičoke jednako ili bolje učinkovitim od terapije koju su uzimali prethodno. Za spomenuti je da su navedeni pacijenti izdvojeni iz skupine u kojoj se promatrao učinak ekstrakta lista artičoke na kontrolu *dispeptičnih* tegoba gdje se također pokazao značajan benefit i njezina potencijalna primjena, a što je potvrđeno i u studiji autora Kraft K<sup>9</sup>. Navedeno objašnjava njezinim antiemetskim, spazmolitičkim i karminativnim svojstvima. U istraživanju Bundy i sur.<sup>10</sup> pokazao se učinak kod pacijenata s SIC-M podtipom bolesti kod kojih je nakon dva mjeseca uzimanja preparata ekstrakta lista artičoke došlo do

signifikantnog poboljšanja stolica i kvalitete života. Napominjemo da su obje studije objavljene od strane iste skupine autora i koristeći iste preparate („Hepar-SL“), a tijekom post-marketinškog praćenja, te nedostaje praćenje kontrolne skupine. Iako su nužna dodatna randomizirana, placebo kontrolirana istraživanja ovi preparati mogli bi se preporučiti pacijentima oboljelim od SIC-a, osobito SIC-M podtipa, ali i onima koji imaju dispetične tegobe. Nije se pokazalo da je učinak ovisan o dozi (jednom, dvaput ili triput dnevno).

#### Gospina trava:

Biljka poznata od antičkih vremena po mnogobrojnim ljekovitim svojstvima, od liječenja depresije, antibakterijskog i analgetskog učinka do pomoći u cijeljenju rana i mnogih drugih. Izolirani su brojni spojevi s farmakološkom aktivnosti, a zbog svega nabrojanog biljka je stekla veliku popularnost i primjenu diljem svijeta. Ipak, u posljednje vrijeme je podignuta razina svijesti o njezinim mogućim neželjenim učincima budući da su poznate opasne interakcije s brojnim lijekovima (antikoagulansima, antimikoticima, imunosupresivima, kontraceptivima...). Studija autora Wan i sur.<sup>11</sup> na 30 žena sa sindromom iritabilnog crijeva koje su uzimale 900mg ekstrakta gospine trave kroz 8 tjedana pokazala je signifikantan učinak u smanjenju bolova u abdomenu i osjećaja nadutosti kao i povoljan utjecaj na psihički profil oboljelih žena. Navedeni učinak objašnjavaju moduliranjem visceralne preosjetljivosti i generalno boljim psihičkim osjećanjem, budući da je iz dosadašnjih studija evidentno da stres, depresija i anksioznost imaju veliku ulogu u etiologiji ovog poremećaja. Nedostatak ove studije je nepostojanje kontrolne skupine. Tako je Saito i sur.<sup>12</sup> u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj skupini dokazao kako preparati gospine trave nisu značajno smanjili simptomatologiju u odnosu na placebo skupinu, naprotiv, učinak je bio slabiji od placeba. Bez obzira što je jasan antidepresivni i modulirajući učinak na autonomni živčani sustav preparata gospine trave za sada nema jasnih preporuka za njihovo korištenje u liječenju sindroma iritabilnog crijeva.

#### Kurkuma:

Ova ljekovita biljka kao i istoimeni začim dugo se koristi u tradicionalnoj istočnjačkoj medicini i azijskoj kuhinji. Studija Bundy i sur.<sup>13</sup> dijelom zaslijepljena, randomizirana, promatrala je učinak dvije doze ekstrakta biljke *Curcuma longa* gdje je opaženo kod trećine ispitanika poboljšanje simptoma, neovisno o uzetoj dozi (72mg, 1 tbl., odnosno 144mg, 2 tbl. preparata „Cynara™ Turmeric“). Druga randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija Brinkhaus i sur.<sup>14</sup> nije dokazala signifikantan učinak preparata ekstrakta biljke *Curcuma xanthorrhiza* u dozi od 60mg dnevno, naprotiv zapaženo je povećanje intenziteta boli u usporedbi s placebo skupinom. Zaključno, preparati ekstrakta *Curcuma longa* mogli bi se koristiti u liječenju SIC-a, međutim potrebna je placebo kontrolirana studija učinkovitosti ovih preparata. Dodatno treba imati na umu ekstrakt koje vrste kurkume se koristi obzirom da se pokazalo kako *Curcuma xanthorrhiza* nema pozitivnog učinka na simptome iritabilnog crijeva.

### STW (Iberogast®):

Biljni pripravak, sastavljen od ekstrakta 9 vrsta ljekovitog bilja, za koji do sada ima najviše znanstvenih dokaza o njegovoj djelotvornosti. Sastoji se od ekstrakta gorke ognjice, korijena angelike, cvijeta kamilice, kima, ploda sikavice, lista matičnjaka i paprene metvice, zelen rosopasa i korijena sladića. Veći broj studija govori u prilog njegovom korištenju kod funkcionalne dispepsije gdje se pokazalo da poboljšava simptome u dozi od 20 kapi tri puta dnevno<sup>15,16,17</sup>. Simptomi funkcionalne dispepsije mogu se jednim djelom preklapati i sa simptomima sindroma iritabilnog crijeva, a oba zajedno čine najveći dio funkcionalnih poremećaja probavnog sustava. Budući da se pokazao dobar učinak u kontroli simptoma funkcionalne dispepsije postavilo se pitanje njegova učinka u oboljelih od sindroma iritabilnog crijeva. Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična studija autora Madisch i sur.<sup>18</sup> pokazala je signifikantno smanjenje simptoma oboljelih od sindroma iritabilnog crijeva u odnosu na placebo i pripravak sa samo jednom od djelatnih tvari Iberogasta, ekstrakta ognjice. Učinak se procjenjivao ocjenom abdominalnih bolova i drugih simptoma (flatulencije/nadutosti, osjećaj punoće i napetosti, nepotpune evakuacije i promjena pražnjenja). Povoljan učinak pokazao se već nakon 2 tjedan korištenja preparata, a puni učinak postignut je nakon 4 tjedna. Istovremeno se pokazalo da je preparat dobro podnošljiv, bez značajnih nuspojava liječenja. Njegov učinak objašnjava se moduliranjem serotoninskih, muskarinskih i opioidnih receptora, odgovornih za motilitet i percepciju boli, te posljedično utjecajem na lučenje želučane kiseline, upalu, oksidativne procese te hipo/hipermotilitet<sup>19</sup>. Zaključno, ovaj biljni pripravak preporuča se, ne samo kod liječenja funkcionalne dispepsije, nego također za kontrolu simptoma oboljelih od sindroma iritabilnog crijeva.

### Paprena metvica:

Pripravci ove biljke jedni su od najstarije poznatih biljnih preparata korištenih za ublažavanje tegoba od strane probavnog sustava. Najuvjerljiviji dokaz o njejoj učinkovitosti pruža meta analiza autora Khanna i sur. iz 2014. godine. Obuhvatila je 9 relevantnih dvostruko slijepih studija s ukupno 726 pacijenata, koji su dobivali „Mintoil“ ili „Colpermin“ kapsule u različitim dozama, odnosno placebo. Studija je pokazala signifikantno smanjenje abdominalnih bolova i poboljšanje ostalih simptoma sindroma iritabilnog crijeva u odnosu na placebo. Iako je zabilježen veći broj nuspojava u odnosu na placebo (žgaravica, podrigivanje, okus po metvici) bile su blage, prolazne i mogle su se izbjeći pravilnim uzimanjem kapsula (između obroka, izbjegavati žvakanje kapsule). Učinak metvice može se objasniti njenim djelovanjem poput antispazmodika<sup>20</sup>, odnosno utjecajem na smanjenje motiliteta<sup>21</sup>. Naime, *in vitro* studije na animalnim i humanim modelima pokazale su da ulje paprene metvice djeluje na relaksiranje glatke muskulature crijeva, a posljedično antagonizmu kalcijevih kanala<sup>22,23</sup>. Unatoč evidentnom benefitu ulja paprene metvice, potrebne su dodatna istraživanja koja bi usporedila ove pripravke sa konvencionalnim lijekovima, sigurnosni profil njihove duže uporabe te potrebno doziranje.

Zaključak:

Alternativne metode liječenja sindroma iritabilnog crijeva uključuju brojne metode od psihoterapije i kognitivno bihevioralne terapije, hipnoterapije, akupunktura, joga do velikog broja biljnih suplemenata upitne djelotvornosti. Ovim radom htjeli smo dati sažeti prikaz potonjih iz perspektive medicine zasnovane na dokazima. Veliki problem biljnih preparata je nedostatak kontrole kvalitete i kemijske standardizacije korištenih supstanci, nepoznat farmakološki profil, ograničen broj pretkliničkih istraživanja na animalnim i humanim modelima te nedostatak dovoljno kritičkih kliničkih dokaza. Zbog navedenih razloga uporaba biljnih preparata ostaje kontroverzna metoda u doba suvremene medicine. Ipak, potrebna je edukacija iz ovog područja kako bismo pravilno usmjerili u njihovom korištenju. Od širokog spektra korištenih preparata kvalitetnih dokaza o učinkovitosti ostaje primarno za preprete ulja paprene metvice i STW5 (Iberogast®).

Preparat	Preporuka	Dodatne informacije
<b>Aloa vera</b>	Ne	Potrebna dodatna placebo kontrolirana istraživanja za SIC-D oblik
<b>Artičoka</b>	Uvjetno (SIC-M)	Potrebna dodatna placebo kontrolirana istraživanja
<b>Gospina trava</b>	Ne	Antidepresivni učinak Učinak na moduliranje autonomnog živčanog sustava
<b>Kurkuma</b>	Uvjetno	Dokazi za ekstrakt biljke <i>Curcuma longa</i>
<b>STW5 (Iberogast®)</b>	Da	20 kapi 3x dnevno
<b>Preparati paprene metvice</b>	Da	npr. „Mintoil“ 2x dnevno 2 caps. npr. „Colpermin“ 3x dnevno 1-2 caps.

Tablica 1 - Prikaz biljnih preparata i preporuke

<sup>1</sup>Drossman DA (ed.) et al. Rome IV Functional GI Disorders – Disorders of Gut-Brain Interaction. pp 1-1741 Raleigh NC, Rome Foundation 2016

<sup>2</sup> Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:643.

<sup>3</sup> . Irritable Bowel Syndrome in Croatia Petra Grubic, Dragan Jurcic, Barbara Ebling, Rudika Gmajnic, Bojana Nikolic, Sanda Pribic, Ante Bilic, Maja Tolusic Levak. *Coll. Antropol.* 2014; 38(2): 565–570

<sup>4</sup> Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:991.

<sup>5</sup> Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:712.

<sup>6</sup> Davis, K., et al. "Randomised double-blind placebo-controlled trial of aloe vera for irritable bowel syndrome." *International journal of clinical practice* 60.9 (2006): 1080-1086.

<sup>7</sup> Hutchings, H. A., et al. "A randomised, cross-over, placebo-controlled study of Aloe vera in patients with irritable bowel syndrome: effects on patient quality of life." *ISRN gastroenterology* 2011 (2010).

- 
- <sup>8</sup> Walker, Ann F., Richard W. Middleton, and Otto Petrowicz. "Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a post-marketing surveillance study." *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 15.1 (2001): 58-61.
- <sup>9</sup> Kraft, K. Artichoke leaf extracts: recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts. *Phytomedicine* 4:369. 1997.
- <sup>10</sup> Bundy, Rafe, et al. "Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome and improves quality of life in otherwise healthy volunteers suffering from concomitant dyspepsia: a subset analysis." *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 10.4 (2004): 667-669.
- <sup>11</sup> Wan, Hongyu, and Yulong Chen. "Effects of antidepressive treatment of Saint John's wort extract related to autonomic nervous function in women with irritable bowel syndrome." *The International Journal of Psychiatry in Medicine* 40.1 (2010): 45-56.
- <sup>12</sup> Saito, Yuri A., et al. "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of St John's wort for treating irritable bowel syndrome." *The American journal of gastroenterology* 105.1 (2010): 170.
- <sup>13</sup> Bundy, Rafe, et al. "Turmeric extract may improve irritable bowel syndrome symptomology in otherwise healthy adults: a pilot study." *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 10.6 (2004): 1015-1018.
- <sup>14</sup> Brinkhaus, Benno, et al. "Herbal medicine with curcuma and fumitory in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial." *Scandinavian journal of gastroenterology* 40.8 (2005): 936-943.
- <sup>15</sup> Braden B, Caspary W, Boerner N, et al. Clinical effects of STW 5 (Iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:632-638
- <sup>16</sup> Rosch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol* 2002;40:401-408.
- <sup>17</sup> von Arnim U, Peitz U, Vinson B, et al. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007;10:1268-1275.
- <sup>18</sup> Madisch A, Holtmann G, Plein K, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:271-9.
- <sup>19</sup> Simmen U, Kelber O, Okpanyi SN, et al. Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 2006;13:51-55.
- <sup>20</sup> Grigoleit HG, Grigoleit P. Pharmacology and preclinical pharmacokinetics of peppermint oil. *Phytomedicine*. 2005;12:612-616
- <sup>21</sup> Emendörfer F, Emendörfer F, Bellato F, Noldin VF, Cechinel-Filho V, Yunes RA, Delle Monache F, Cardozo AM. Antispasmodic activity of fractions and cynaropicrin from *Cynara scolymus* on guinea-pig ileum. *Biol Pharm Bull*. 2005;28:902-904.
- <sup>22</sup> Hawthorn M, Ferrante J, Luchowski E, et al. Menthol and peppermint oil actions on calcium channel dependent processes in cardiac, intestinal and neuronal preparations. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2:101-18.
- <sup>23</sup> Hills JM, AaroOnson PI. The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. *Gastroenterology* 1991;101:55-65