

Učinak antimikrobnih lijekova primjenjivanih u liječenju urogenitalnih infekcija na crijevnu floru – Pregled

Tomislava SKUHALA¹⁾, dr. med., specijalizant infektologije
Vjeran ČAJIĆ²⁾, dr. med., specijalizant infektologije

Pregledni članak

- 1) Opća bolnica Varaždin
2) Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« Zagreb

Ključne riječi

antimikrobni lijekovi
crijevna flora

Key words

antimicrobial drugs
intestinal flora

Primljeno: 2005-03-02

Received: 2005-03-02

Prihvaćeno: 2005-03-30

Accepted: 2005-03-30

Normalnu humanu crijevnu floru čine uglavnom bakterije u kolonu koje se tako nalaze u koncentraciji od 10^{12} mikroorganizama po gramu fecesa. Dominiraju anaerobi kojih je 100 puta više nego aeroba. Crijevna flora je multifunkcionalan sustav od presudne važnosti za obranu od patogenih enteričnih uzročnika. Antimikrobi ovisno o farmakokinetičkim i farmakodinamskim osobinama imaju kvantitativni i kvalitativni utjecaj na sastav crijevne flore. Navedeni su utjecaji aminopenicilina, cefalosporina, fluorokinolona, makrolida, azalida i kotrimoksazola kao najčešće primjenjivanih antibiotika u liječenju urogenitalnih infekcija. Ti su učinci važan čimbenik u odlučivanju o primjeni antimikrobnog lijeka.

The impact of antimicrobial drugs used for the treatment of urogenital infections of on intestinal flora – A Review

Review

Normal human gut flora is a multifunctional system that has important role in defense from pathogenic enteric organisms. It is principally comprised of colonic bacteria, which reside there in concentrations of 10^{12} organisms per gram of feces. Anaerobic bacteria are predominant, in 100 times larger quantities than aerobic ones. Antibiotic agents, depending on their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, have quantitative and qualitative effect on gut flora. These are summarized in this review, regarding therapy with several classes of antimicrobial agents oftenly used in the treatment of urogenital infections (aminopenicillins, cephalosporins, fluoroquinolones, macrolides, azalides and co-trimoxazole). In the process of deciding on antimicrobial therapy, its influence on the gut flora should be contemplated.

Uvod

Normalnu crijevnu floru kolona čini 400 do 500 različitih vrsta bakterija i tu dominiraju anaerobne bakterije nad aerobnim u omjeru 1:1000. Količina bakterija u kolonu iznosi oko 10^{12} mikroorganizama po gramu fecesa, a mikroorganizmi čine 10–30 % ukupne mase fecesa. Količina mikroorganizama je znatno veća u kolonu nego u proksimalnijim dijelovima gastrointestinalnog trakta jer su uvjeti za njihov razvoj povoljniji – niži je pH, oksidoredukcijski potencijal je vrlo negativan, a motilitet sporiji što pogoduje anaerobnim bakterijama. Crijevna je flora u jedne osobe tijekom života većinom konstantna, a malo se razlikuje od čovjeka do čovjeka s obzirom na vrstu prehrane, dob i higijenske navike.

U sastavu crijevne flore dominiraju anaerobne bakterije koje čine 96–99 % flore kolona, a glavne anaerobne vrste su *Bacteroides* iz skupine fragilis, *Bifidobacterium*, peptokoki, peptostreptokoki, klostridiji, posebno *C. perfringens* te *Veilonella* spp, fuzobakterije i *Eubacterium* spp. Aerobne i fakultativno anaerobne bakterije čine 1–4 % flore kolona, a najvažnije su među njima enterobakterije, enterokoki, streptokoki, stafilokoki i difteroid. U malom postotku tu se mogu naći gljive, najčešće kandida, te rjeđe trihosporon, geotrihum, rodotorula, saharomices i zigomicete, a mogu se naći i paraziti (apatogene amebe, hilomastiks, apatogeni trihomonas). Virusi nikada nisu normalni sastav flore, oni se nalaze na sluznici za vrijeme inkubacije bolesti, trajanja bolesti te kratko nakon završetka bolesti. [1].

Funkcija crijevne flore

Funkcije crijevne flore su brojne. Najvažnije je sprečavanje invazije patogenim mikroorganizmima što se postiže na više načina: kompeticijom za isti nutrijent (naime u gramu fecesa živi oko 10^{12} organizama, i dok su tamo bakterije normalne flore nema životnog prostora za patogene bakterije) te za isti receptor na stanici domaćina kao i za položaj u sloju sluzi uz epitel. Neke enterobakterije proizvode kolicine, a oni imaju antimikrobni učinak na druge enterobakterije. Neke pak anaerobne bakterije kao i neke enterobakterije, kao nusprodukt svog metabolizma, stvaraju masne kiseline kratkih lanaca (acetičnu, propionsku i butiričnu) koje su toksične za druge bakterije. Prisutnost mikroorganizama u lumenu crijeva predstavlja stalnu stimulaciju imunog sustava tako da se molekule MHC klase II stalno iskazuju na makrofagima i drugim antigen-prezentirajućim stanicama [2]. Imunološki sustav crijevne sluznice sastoji se od Payerovih ploča, limfocita lamine proprije i intraepitelnih limfocita koji i daju histološku sliku kronične upale koja je tamo fiziološka. Humoralni i celularni imunostni mehanizmi crijeva služe za borbu sa patogenim mikroorganizmima koji su prošli nespecifične mehanizme obrane, ali služe i za zaštitu od fiziološke flore ako dođe do oštećenja integriteta epitelnog sloja probavne cijevi [3]. Smatra se da normalna crijeva flora u ranoj životnoj dobi pojačava Th1 imunološki odgovor.

Između drugih brojnih funkcija crijevne flore, važno je u ovom kontekstu spomenuti njeno sudjelovanje u enterohepatičkoj cirkulaciji estrogena i androgena. Naime, konjugirani oblici navedenih hormona izlučuju se putem žuči u crijevo gdje ih bakterijski enzimi (betaglukuronidaze

i sulfataze) hidroliziraju, što je nužno za njihovu ponovnu apsorpciju. U slučaju poremećaja u sastavu crijevne flore radi antimikrobne terapije, dekonjugacija tih hormona je smanjena, kao i njihova apsorpcija i razina u serumu, što dovodi u pitanje efikasnost oralnih kontraceptiva za vrijeme antimikrobne terapije [1].

Svojstva antimikrobnih lijekova

Kako će pojedini antimikrobik utjecati na sastav crijevne flore ovisi o njegovim farmakokinetičkim karakteristikama. Tako će antimikrobici koji se nakon peroralne primjene slabo resorbiraju doći do kolona u aktivnom obliku gdje suprimiraju rast osjetljivih mikroorganizama i mijenjaju ravnotežu u toj ekološkoj niši. Isto se odnosi i na antimikrobike koji se izlučuju putem žuči ili sluznice crijeva [4]. Moguć je i direktan učinak antibiotika na sluznicu crijeva – disbioza.

Učinci antimikrobnih lijekova na crijevu floru

Antimikrobici mijenjaju crijevu floru kvantitativno i kvalitativno. Kvantitativne promjene se odnose na promjenu ukupnog broja bakterija po gramu fecesa, a kvalitativne na prerastanje rezistentnih bakterija i gljiva u probavnom traktu (*Candida*, *Clostridium difficile*) [5–9]. *Clostridium difficile* nalazi se u sastavu crijevne flore u oko 7 % bolesnika pri prijemu u bolnicu, a tijekom hospitalizacije zarazi se još 21 % bolesnika, no normalna flora kolona ne dopušta znatniji porast te bakterije. Međutim, ako radi antimikrobne terapije dođe do smanjenja broja bakterija normalne flore može doći do povećanja broja *Clostridium difficile*, a ako se radi o toksigenom soju može doći do pojave proljeva [10]. To je najčešće povezano sa

Tablica 1. Pregled utjecaja najučestalijih primjenjivanih antimikrobnih lijekova za liječenje urogenitalnih infekcija na sastav crijevne flore
Table 1. The impact of most commonly used antimicrobial drugs for the treatment of urogenital infections on intestinal flora

| antimikrobik | Utjecaj na | | | porast rezistentnih vrsta | | |
|----------------|-----------------|-----------------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|
| | enterobakterije | aerobni G+ koki | anaerobne bakterije | enterobakterije | <i>C. Difficile</i> | <i>Candida</i> spp. |
| amoksisilin | 0 | ↓0 | ↓0 | + | + | 0 |
| ko-amoksilav | ↑ | ↓ | 0 | + | + | 0 |
| cefaklor | 0↑ | 0↑ | 0↑ | 0+ | 0+ | 0+ |
| cefprozil | ↓ | ↑ | ↑ | 0 | 0 | 0 |
| ceftibuten | ↓ | ↑ | ↓ | 0 | + | + |
| cefiksime | ↓ | ↑ | ↓ | 0 | + | 0 |
| ciprofloksacin | ↓↓ | 0↓ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| norfloksacin | ↓↓ | 0↓ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| azitromicin | 0↓ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| kotrimoksazol | ↓↓ | 0 | | + | | + |

↓↓ jaka supresija (>4 log 10 cfu/g fecesa); ↓ blago do umjerena supresija (2–4 log 10 cfu/g fecesa); ↑ porast broja mikroorganizama za vrijeme terapije; + izrazit porast; 0 bez signifikantne promjene

primjenom cefalosporina, aminopenicilina i klindamicina [11–13]. Postantimikrobna dijareja može nastati za vrijeme uzimanja antimikrobika, te nekoliko dana do 10 tjedana nakon završene terapije. Češće je povezana sa peroralnom primjenom antimikrobika, kod primjene antimikrobika koji se izlučuju putem žuči te nakon dugotrajnije terapije no može se javiti i nakon svega nekoliko doza lijeka. Rijetko je inducirana tetraciklinima, kloramfenikolom, sulfonamidima, kinolonima, parenteralno davanim aminoglikozidima i parenteralno davanim vankomicinom [10]. U kvalitativne promjene ubraja se i selekcija novih rezistentnih mikroorganizama, kao i smanjenje broja patogenih bakterija koje su potrebne za izazivanje enteričke infekcije [8, 9].

Amoksisilin i koamoksiklav:

Općenito penicilini dovode do pojave dijareje u 2–5 % slučajeva, a do enterokolitisa u manje od 1 % slučajeva primjene i to je najčešće povezano s primjenom ampicilina. Amoksisilin primijenjen u dozi od 3×500 mg tijekom 7 dana dovodi do blagog pada enterokoka i anaerobnih bakterija, a ako se primjenjuje duže vrijeme i u većoj dozi dovodi do blagog pada u svim promatranim skupinama bakterija. Tijekom primjene amoksisilina primijećen je i porast rezistentnih enterobakterija [14–17].

Ako se koamoksiklav primjenjuje u dozi od 3×750 mg tijekom 3 dana, ne dolazi do promjena u sastavu crijevne flore. Međutim, kod duže primjene dolazi do pada u broju enterokoka, preraštanja sa rezistentnim enterobakterijama te do porasta ukupnog broja enterobakterija [18–21]. Prema nekim istraživanjima niti jedan od navedenih antimikrobika ne dovodi do znatnijeg porasta *C. difficile* i *Candida* spp [4], no prema drugim podacima navedeni antimikrobici spadaju u skupinu onih koji često dovode do porasta *C. difficile* [11–13].

Cefalosporini:

Cefalosporini dovode do pojave dijareje u 1–20 % slučajeva primjene, i to je najčešće povezano s primjenom cefoperazona i ceftriaksona jer se oni izlučuju putem žuči [22]. Cefalosporini nemaju učinak na enterokoke pa tijekom njihove primjene dolazi do porasta enterokoka. Cefaklor unutar II. generacije cefalosporina ima najslabiji učinak na gram negativne bakterije pa tijekom njegove primjene dolazi do porasta enterobakterija [16, 23, 24]. Cefiksime dovodi do supresije u rastu enterobakterija i anaerobnih bakterija, te do prerastanja sa *C. difficile* [24]. Većina oralno primijenjenih cefalosporina povezana je s signifikantnom kolonizacijom *C. difficile*.

Ciprofloksacin i norfloksacin:

Kinoloni eliminiraju ili jako suprimiraju intestinalne enterobakterije, a ciprofloksacin u manjoj mjeri suprimira rast enterokoka i anaerobnih bakterija. Kinoloni, prema

ovim istraživanjima, ne induciraju rast rezistentnih enterobakterija, *Candida* spp., niti *C. difficile* [25–29].

Azitromicin:

Njegova primjena vrlo blago mijenja sastav crijevne flore, i to u smislu nesignifikantnog smanjenja enterobakterija, ima i blagi učinak na *E. coli*. Ne djeluju na anaerobe, niti dovodi do prerastanja rezistentnih mikroorganizama [30].

Sulfometoksazol sa trimetoprimom:

Primjena tog antimikrobika dovodi do signifikantnog pada u broju enterobakterija, kao i do prerastanja rezistentnih enterobakterija i *Candida* spp [31].

Zaključak

Većina antimikrobika koji se primjenjuju u liječenju urogenitalnih infekcija dovodi do većih ili manjih promjena u sastavu crijevne flore. Posljedica toga može biti, za pojedinca pojava postantimikrobne dijareje, a za cijelu populaciju indukcija novih rezistentnih mikroorganizama. Kako je to ekološki sustav koji se relativno brzo obnavlja, crijevna je flora 2 tjedna po prekidu antimikrobne terapije većinom u funkciji i sastavu kao što je bila prije započinjanja terapije. Međutim, ne smije se zaboraviti da postoji mogućnost razvoja teškog pseudomembranoznog kolitisa, koji ima ozbiljnu prognozu i potrebno ga je odgovarajuće liječiti. S obzirom na navedene činjenice antimikrobnu terapiju treba uvijek ordinirati ciljano, birati antimikrobike užeg spektra kada je to moguće i primjenjivati ih što kraće vrijeme.

Literatura

- [1] Kalenić S, Normalna flora probavnog sustava u: Vučelić B i sur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002; str. 35–41.
- [2] Mackowiak PA. The normal microbial flora. N Engl J Med 1982; 307: 83–86.
- [3] Beus A, Breitenfeld V, Desnica B. Gastrointestinalne infekcije i otrovanja hranom. U: Vučelić B i sur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002; 619–649.
- [4] Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 2000; 46:41–8.
- [5] Hawkey PM. Resistant bacteria in the normal human flora. J Antimicrob Chemother 1986; 18:133–9.
- [6] Greenwood D. Antimicrobial treatment. Sixty years on: antimicrobial drug resistance comes of age. Lancet 1995; 346:1,S1.
- [7] van der Waaij D. The ecology of the human intestine and its consequences for overgrowth by pathogens such as *Clostridium difficile*. Annu Rev Microbiol 1989;43:69–87.
- [8] Vollard EJ, Clasener HA. Colonisation resistance. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 409–14.

- [9] Edlund C, Nord CE. Ecological impact of antimicrobial agents on human intestinal microflora. *Alpe Adria Microbiol J* 1993; 3: 137–64.
- [10] Beus A. Postantimikrobna dijareja. *Infektološki glasnik*. 2002; 4: 137–142.
- [11] Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 573–81.
- [12] Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 257–62.
- [13] Thielman NM, Guerrant RL. *Clostridium difficile*. U: Burg FD, Ingelfinger JR, Wald ER, Polin RA, ur. *Gellis and Kagan's Current Pediatric Therapy*. 15. izd. Philadelphia: WB Saunders; 1995, 584–6.
- [14] Leigh DA. Pharmacology and toxicological studies with amoxicillin, talampicillin and ampicillin ana a clinical trial of amoxicillin in serious hospital infections. *Drugs Exp Clin Res* 1979; 5: 129–39.
- [15] Gipponi M, Sciutto C, Accornero L, Bonassi S, Raso C, Vignolo C, i sur. Assessing modifications of the intestinal bacterial flora in patients on long-term oral treatment with bacampicillin or amoxicillin: a random study. *Chemioterapia* 1985; 4: 214–7.
- [16] Christensson B, Nilsson-Ehle I, Ljungberg B, Nomm I, Oscarsson G, Nordstrom L, i sur. A randomized multicenter trial to compare the influence of cefaclor and amoxicillin on the colonization resistance of the digestive tract in patients with lower respiratory tract infections. *Infection* 1991; 19: 208–15.
- [17] Brismar B, Edlund C, Nord CE. Impact of cefpodoxime praxetil and amoxicillin on the normal oral and intestinal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 714–9.
- [18] Lambert-Zechovsky N, Bingen E, Proux MC, Aujard Y, Mathieu H. Influence of amoxicillin combined with clavulanic acid on the fecal flora in children. *Pathol Biol* 1984; 32: 436–8.
- [19] Wise R, Bennett SA, Dent J. The pharmacokinetics of orally absorbed cefuroksime compared with amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13: 603–10.
- [20] Motohiro T, Tanaka K, Koga T, Shimada Y, Sakata Y, i sur. Effect of BRL 25000 (clavulanic acid-amoxicillin) on bacterial flora in human feces. *Jpn J Antibiot* 1985; 38: 441–80.
- [21] Brumfitt W, Franklin I, Grady D, Hamilton-Miller. Effect of amoxicillin-clavulanic acid and cephadrine on the fecal flora of healthy volunteers not exposed to a hospital environment. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 335–7.
- [22] Norrby SR. Side effects of cephalosporins. *Drugs* 1987; 34(Suppl. 2): 105–20.
- [23] Nord CE, Heimdahl A, Lundberg C, Marklund G. Impact of cefaclor of the normal human oropharyngeal and intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 681–5.
- [24] Finegold SM, Ingram-Drake L, Gee R, Reinhardt J, Edelstein MA, MacDonald K, i sur. Bowel flora changes in human receiving cefixime or cefaclor. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 443–6.
- [25] Brumfitt W, Franklin I, Grady D, Hamilton-Miller JM, Iliffe A. Changes in the pharmacokinetics of ciprofloxacin and fecal flora during administration of a 7-day course to human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 757–61.
- [26] Enzensberger R, Shah PM, Knothe H. Impact of oral ciprofloxacin on the fecal flora of healthy volunteers. *Infection* 1985; 13: 273–5.
- [27] Holt HA, Lewis DA, White LO, Bastable SY, Reeves DS. Effect of oral ciprofloxacin on the fecal flora of healthy volunteers. *Eur J Clin Microb* 1986; 5: 201–5.
- [28] De Vries-Hospers, Welling GW, Van der Waaij D. Norfloxacin for selective decontamination: a study in human volunteers. *Prog Clin Biol Res* 1985; 181: 259–62.
- [29] Edlund C, Bergan T, Josefsson K, Solberg R, Nord CE. Effect of norfloxacin on human oropharyngeal and colonic microflora and multiple-dose pharmacokinetics. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 113–21.
- [30] Matute AJ, Schurink CAM, Krijnen RMC, Florijn A, Rosenberg-Arska M, Hoepelman IM. Double-blind, placebo-controlled study comparing the effect of azitromycin whit clarithromycin on oropharyngeal and bowell microflora in volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 427–31.
- [31] van der Leur JJPM, Thunnissen PLM, Clasener HAL, Muller NF, Dofferhoff ASM. Effects of imipienem, cefotaxime and cotrimoxazole on aerobic microbial colonization of the digestive tract. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 473–8.