

Antibiotici i probavni trakt

The Antibiotics and the Gastro-intestinal Tract

Ljiljana Betica-Radić

Odjel za infektivne bolesti

Opća bolnica Dubrovnik

20000 Dubrovnik, Roka Mišetića bb

Sažetak Antibiotici predstavljaju snažno oružje u liječenju crijevnih i sustavnih infekcija ali istodobno utjecajem na normalnu rezidualnu floru probavnog trakta nerijetko dovode do neželjenih gastrointestinalnih nuspojava u rasponu od mučnine, povraćanja i blaže dijareje do teškog i po život opasnog pseudomembranoznog kolitisa. Stoga su najprije prikazane fiziološke barijere gastro-intestinalnog trakta i sama apsorpcija antibiotika. Potom je obrađena akutna dijareja s naglaskom na proljeve na putovanju. Među gastrointestinalnim nuspojavama antibiotika opet je istaknut proljev izazvan antibioticima. S obzirom da je tradicionalni način liječenja crijevnih infekcija antibioticima, zbog razvoja rezistencije i posljedično povećanih troškova liječenja, pod prizmom kritičkih razmatranja, razmotrena je i uloga probiotika i prebiotika.

Ključne riječi: crijevne infekcije, antibiotici, apsorpcija, nuspojave, proljevi

Summary Antibiotics are a strong weapon in treating intestinal and systemic infections, but at the same time by influencing the normal residual flora of the alimentary tract often lead to the unwanted side effects ranging from nausea, vomiting and slight diarrhea to severe and life threatening pseudomembranose colitis. Thus, physiological barriers of the gastro-intestinal tract and the absorption of antibiotics itself are presented first. Then is described an acute diarrhea with the accent on its occurrence during traveling. Among gastrointestinal side effects of antibiotics is again stressed diarrhea caused by them. Having in mind that the traditional way of treating infections by antibiotics, due to causing resistance and eventual increase of treatment costs, the role of probiotics and prebiotics is discussed as well, under the prism of critical considerations.

Key words: intestinal infections, antibiotics, apsrption, side effects, diarrhea

Podatak da odrasli čovjek na svojih 10^{13} eukariotskih stanica ima 10 puta više eukariotskih i prokariotskih organizama koji naseljavaju kožu i sluznice gastrointestinalnog, respiratornog i genitourinarnog trakta osobito je važan kada govorimo o probavnom traktu koji je po površini među vodećima.

Dok su s jedne strane antibiotici snažno oružje u liječenju crijevnih i sustavnih infekcija, s druge strane utjecajem na normalnu rezidualnu floru probavnog trakta nerijetko dovode do neželjenih gastrointestinalnih nuspojava u rasponu od mučnine, povraćanja i blaže dijareje do teškog i za život opasnog pseudomembranoznog kolitisa.

Greške i neuspjeh u liječenju antibioticima nerijetko su rezultat nedovoljnog poznavanja njihovih farmakokinetičkih svojstava.

Fiziološke barijere gastrointestinalnog trakta

Dnevno 8,5 litara tekućine ulazi u gornji gastrointestinalni trakt, što uključuje dnevni unos tekućine od 1,5 litara, a ostalo je salivarna, gastična, bilijarna i pankreatična sekrecija. Dnevna fekalna ekskrecija vode je manja od 150 ml, što znači da se u intestinalnom traktu na dan apsorbira oko 8 litara tekućine. Oko 90% apsorpcije događa se u tankom crijevu. Kapacitet apsorpcije kolona je 2-3 litre na dan. Kao i kod bubrega, postoje analogni hormonalni, fizički i osmotski aktivni faktori (1).

1.1. Aciditet želuca - pri normalnom aciditetu želuca pH <4, više od 99,9% ingestiranih koliformnih bakterija bude uništeno tijekom 30 minuta. Gastična flora s

manje od 10 u ml poveća se na 10.000 u ml kod aklorhidrije. Višak normalne bakterijske flore u gornjem dijelu tankog crijeva pridonosi malapsorpciji i dijarealnom sindromu (2, 3). Nedostatak zaštitnog učinka aciditeta želuca na prevenciju kolonizacije želuca, farinksa, traheje gram-negativnim bacilima te nozokomijalnu pneumoniju dokazan je kod pacijenata koji su uzimali H₂-blokatore, a ne sukralfat koji zadržava gastrični aciditet (4).

1.2. Uloga sluzi i integriteta sluznice - obnavljanje i protok sluzi može vezati mikroorganizme i toksine i pomoći u obrani intaktno sluznice od enzimatskih i mikrobijalnih oštećenja (5).

1.3. Intestinalni motilitet ima važnu ulogu u apsorpciji vode (6), normalnoj distribuciji mikrobijalne mikroflore i rješavanju od patogenih mikroorganizama (7).

1.4. Normalna **enteralna flora** - danas bolje razumijemo strukturu mikrobijalne flore. S razvojem mikrobioloških tehnika kultivacije bakterija danas znamo da su 99,9% normalne enteralne flore anaerobne bakterije (oko 10¹¹ mikroorganizama po gramu normalnog fecesa). Ovi mikroorganizmi (*Bacteroides*, *Clostridia*, *Peptostreptococci*, *Peptococci* i drugi) daleko nadmašuju broj aeroba. Gram-negativne aerobne koliformne bakterije su *E. coli* 10⁸/g; *Klebsiella*, *Proteus*, enterokoki i drugi oko 10⁵⁻⁷/g. Posljednjih godina postali su svjesni važne uloge normalne flore. Gubitak normalne flore ili pomak ravnoteže uzrokovao antibiotičima često uzrokuje nadomjestak mikroorganizmima kao što su *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Clostridium* i *Candida*. Kada se nasele ovi mikroorganizmi, postoji opasnost od uzrokovanja teških sistemnih infekcija, osobito nozokomijalnih. Nekoliko enteralnih infekcija kao infant botulizam, nozokomijalna salmoneloza i enteropatogena *E. coli* s velikom učestalosti nastaje u djece koja nisu još kolonizirana normalnom enteralnom florom.

1.5. Intestinalni imunitet - odlikuje kompleks fagocitnog, humoralnog i staničnog imuniteta. Normalna intestinalna sluznica pokazuje stanje "fiziološke inflamacije" u lamini proprij s brojnim neutrofilima, makrofazima, plazma-stanicama i limfocitima, što govori za stalnu borbu domaćina za održanje integriteta sluznice.

Uloga intaktnoga fagocitnog imuniteta postaje važna kada nedostaju neutrofili i domaćin postaje osjetljiv na sistemne gram-negativne infekcije koje nastaju u gastrointestinalnom traktu (8) ili nastaje stomatitis ili nekrotizirajući tiflitis (9).

Specifični aktivni humoralni intestinalni imunitet (copro-antibody) nastaje zbog izlaska serumskih imunoglobulina (pretežno IgG ili IgA) ili od formacije IgA od plazmastanica smještenih pretežno u lamini proprij (10). Pasivno akvirirana kolostralna IgA protutijela zaštićuju dojenu djecu. Djelotvornost vakcine protiv intracelularnih mikroorganizama kao *S. typhi* upućuju na ulogu celularnog imuniteta (11).

Apsorpcija antibiotika

Kao i za ostale lijekove brzina apsorpcije iz probavnog trakta (dvanaesnik i tanko crijevo) temeljno ovisi o: brzini

kojom se želučani sadržaj prazni u tanko crijevo, vremenu prolaska tvari kroz tanko crijevo, površini za apsorpciju, stanju krvnih žila i protoku krvi kroz probavni trakt, stanju nakon kirurškog zahvata probavnog trakta, interakciji lijekova, vremenu između uzimanja lijeka i uzimanja obroka, o konverziji lijeka bakterijama koje se nalaze u probavnom traktu, promjenama pH želučanog soka i enzimima. Neki lijekovi usporavaju pražnjenje želučanog sadržaja čime smanjuju biološku raspoloživost drugih lijekova. Lijekovi s antikolinergičkim učinkom: antihistaminici (difenhidramin), antidepresivi (amitriptilin), spazmolitici (atropin), antiaritmici (dizopiramin), neuroleptici (klorpromazin), opijati i hrana usporavaju pražnjenje želuca, što može usporiti vrijeme postizanja i visinu vršne koncentracije. Nasuprot tomu, prokinetski lijekovi kao što su eritromicin, cisaprid, metoklopramid ubrzavaju pražnjenje želuca, skraćuju vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije i visinu vršne koncentracije (12, 13).

U oko 10% ljudi koji uzimaju digoksin, otprilike 40% lijeka konvertira se u gornjem dijelu probavnog trakta pod utjecajem bakterija (*Eubacterium lentum* i druge) u inaktivne produkte digoksina. Rast ovih bakterija inhibiran je oralno uzetim antibioticima i rezultira većom bioraspoloživosti aktivnog digoksina (14). Istodobno uzimanje oralnog neomicina, eritromicina ili tetraciklina rezultira mogućom toksičnošću digitalisa, koja može potrajati i mjesecima nakon prekida uzimanja antibiotika (15). Želučani pH utječe na solubilnost i kemijsku stabilnost nekih oralnih antibiotika, osobito antifungika (azola) i beta-laktamskih antibiotika. Bioraspoloživost ovih antibiotika može biti promijenjena zbog uzimanja antacida. Mliječni proizvodi smanjuju apsorpciju, no antacidi i preparati željeza znatno više ometaju apsorpciju, kelacijom s kalcijem, aluminijem i željezom.

S povećanjem pH želučanog soka povećava se resorpcija npr. soli penicilina (lijekovi koji su labilni u kiselom mediju). Fenoksimetilpenicilin npr. ne podliježe razaranju želučanom kiselinom i apsorpira se u gornjim dijelovima tankog crijeva i postiže vršne koncentracije u plazmi sat nakon primjene.

Kationi: osobito antacidi magnezij ili aluminij hidroksid, kolestiramin i sukralfat formiraju netopive kelate s tetraciklinima, fluorokinolonima i linkozamidima, smanjujući pri tome bioraspoloživost lijeka, odnosno apsorpciju antibiotika. Stoga antacide treba dati 1-2 sata prije antimikrobnih lijekova koji se daju *per os*, a na koje antacidi mogu djelovati (16, 17).

Tako naprimjer aluminij ili magnezij hidroksid mogu sniziti bioraspoloživost fluorokinolona za 90%. Sukralfat, kalcij (antacidi, kalcij suplement, mlijeko, jogurt), željezo, cink, ili bizmut rezultiraju umjerenim, ali još značajnim utjecajem na smanjenje apsorpcije kinolona, što dovodi do neodgovarajućeg terapijskog učinka (18). Etanol smanjuje apsorpciju eritromicin etilsukcinata, a hrana umjereno smanjuje apsorpciju svih makrolida osim klaritromicina.

Antifungici ketokonazol i itraconazol solubilni su pri nižem pH a samo 10% pri pH 6. Antacidi, inhibitori sekrecije želučane kiseline (H₂-antihistaminici i inhibitori

protonske pumpe) smanjuju bioraspoloživost ovih anti-fungika. Sukralfat smanjuje apsorpciju ketokonazola u manjoj mjeri. Stoga se preporučuje davati ketokonazol i itrakonazol 2 sata prije antacida ili sukralfata. Apsorpcija ovih lijekova može se povećati ako se ovi antifungici uzimaju zajedno s napitcima poput kole. Za razliku od ketokonazola, apsorpcija itrakonazola se povećava ako se uzima s hranom (19). Aluminij hidroksidni antacid, ketokonazol ili pirazinamid mogu smanjiti bioraspoloživost rifampicina. Istodobna primjena rifabutina i klaritromicina, flukonazola ili itrakonazola rezultira visokim serumskih vrijednostima rifabutina što može dovesti do kroničnog uveitisa (20).

Uzimanje hrane neće utjecati na bioraspoloživost amoksicilina (Amoxil, PLIVA), amokcicilin/ klavulanske kiseline (Klavocin, PLIVA), cefaleksina (Ceporex, PLIVA), cefuroksim-aksetila (Novocef, PLIVA), cefiksima, klaritromicina, ciprofloksacina, klindamicina, doksiciklina (Hiramycin, PLIVA), minociklina. Flukonazol (Diflucan, PLIVA) također nije ovisan o utjecaju aciditeta želučanog sadržaja ili o uzimanju hrane.

Hrana povećava bioraspoloživost nitrofurantoina, a smanjuje apsorpciju kloksacilina, ampicilina, cefaklora, ceftibutena, eritromicina, azitromicina (Sumamed, PLIVA), norfloksacina, ofloksacina, kloramfenikola, rifampina.

Većina tetraciklina djelomično se apsorbira iz probavnog sustava, a u crijevnom sadržaju zaostaje dovoljna količina koja ometa floru i daje podlogu komplikacijama katkad opasnim kao što je pseudomembranozni kolitis (tablica 1).

Akutna dijareja

Gledajući globalno, dijarealne su bolesti druge na ljestvici smrtnosti iza kardiovaskularnih, a vodeći su uzrok smrti djece (21). Više od 12 600 djece umire na dan u Aziji, Africi i Latinskoj Americi (4,600 000 - 6,000 000 djece umre na godinu) (22, 24, 25, 26, 26). Podaci o bolestima vojnika tijekom povijesti jasno kazuju da su dijarealne bolesti vodeći neutraumatski razlog hospitalizacije među vojnicima (primjer o američkim postrojbama u Vijetnamu i Saudijskoj Arabiji) (27, 28). Dijareja je treći sindrom po učestalosti u ordinacijama opće prakse (29).

Dok je veliki broj životinja inficiran patogenima kao što su *Salmonella enteritidis* i *Campylobacter jejuni*, samo primati, odnosno ljudi mogu biti inficirani *Salmonella typhi* ili *Shigella spp.* Također intestinalni stanični receptori za K88, K99 i kolonizacijski faktor (CF) enterotoksigene *E. coli* široko su species-specifični (30, 31). Hoćemo li dobiti enteralnu infekciju temeljno određuje i broj ingestiranih patogena. U slučaju bakterijskih infekcija veliki broj (100.000- 100.000.000) organizama mora biti ingestiran kako bi nadvladao obranu domaćina i prouzrokovao bolest. Iznimka je jedino infekcija *Shigella* i cistama određenih parazita koje se mogu širiti sa samo 10-100 mikroorganizama, što znači direktnim kontaktom s osobe na osobu (npr. u stacionarima).

Tablica 1 Apsorpcija antibiotika

| | Oralna apsorpcija (%) | Apsorpcija s hranom | Bilijarna ekskrecija |
|---------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| PENICILINI | | | |
| penicilin G | 15 | ne | 500 |
| oksaicilin | 30 | ne | >100 |
| kloksacilin | 35 | ne | 6 |
| ampicilin | 40 | ne | 100-3000 |
| amoksicilin | 75 | da | 100-3000 |
| AM/CL | 75 | da | 100-3000 |
| AM/SB | | | |
| piperacilin | | | 100-6000 |
| azlocilin | | | |
| mezlocilin | | | 1000-6000 |
| CEFALOSPORINI | | | |
| cefazolin | | | 29-300 |
| cefaleksin | 90 | da | 216 |
| cefaklor | 93 | ne | >60 |
| cefoksitin | | | 280 |
| cefuroksim | | | 35-80 |
| cefuroksim-aksetil | 52 | da | |
| cefiksim | 50 | da | 800 |
| cefoperazon | | | 800-1200 |
| cefotaksim | | | 15-75 |
| ceftazidim | | | 13-54 |
| ceftibuten | - | ne | |
| ceftriakson | | | 200-500 |
| cefepime | | | 5 |
| MAKROLIDI /AZALIDI | | | |
| azitromicin | 37 | ne | visoka |
| klaritromicin | 50 | da | 7000 |
| eritromicin | 18-45 | ne | |
| KINOLONI | | | |
| norfloksacin | 30-40 | ne | 1000 |
| ciprofloksacin | 70 | da | 2800-4500 |
| ofloksacin | 98 | ne | 210-1886 |
| OSTALI | | | |
| kloramfenikol | 80 | ne | |
| klindamicin | 90 | da | 250-300 |
| doksiciklin | 93 | da | 200-3200 |
| metronidazol | 90 | | 100 |
| minociklin | 95 | da | 200-3200 |
| rifampicin | 100 | ne | 10,000 |
| TMP/SMX | 90-100 | | 100-200 |
| vankomicin | | | 50 |

Proljev na putovanju ima velik utjecaj na 300 milijuna turista koji svake godine putuju svijetom. Smatra se da na godinu oboli oko 10 milijuna turista (32). Dugo godina etiologija proljev na putovanju bila je zagonetka Keanova ispitivanja 1963. g. (33) pretpostavila su da bi *E. coli* određenih enteropatogenih serotipova mogla biti uzročnik u trećine oboljelih. Udio *E. coli* naknadno je potvrđen i u epidemiji među britanskim postrojbama u Adenu, gdje je *E. coli* O148 identificirana u 54% oboljelih

(34). Dalje su se nizale brojne potvrde *E. coli*, naprimjer ETEC u 50% slučajeva putničke dijareje u Latinskoj Americi, Africi i Aziji (35, 36). Za razliku od odraslih koji žive u tropima i mogu često nositi asimptomatski ETEC, turisti su osjetljivi. Od ostalih uzročnika *Salmonellae*, *Shigellae* ili vibrioni prisutni su samo u 1-16%, Rota virus 0-36%, često udružen s bakterijama i parazitima (37).

Glavna terapija je adekvatna hidracija otopinama glukoze i elektrolita.

Antimikrobnu terapiju treba primijeniti u određenim stanjima u kojima je identificiran uzročnik, a izbor liječenja proljeva temelji se i na poznavanju lokalnih prilika o rezistenciji. Antimikrobni lijekovi mogu smanjiti težinu proljeva, ali profilaktička primjena antibiotika ima i nepoželjne učinke. Razvoj i širenje organizama rezistentnih na antibiotike dalekosežnija je posljedica ovakve primjene.

Premda su mnogobrojne studije dokazale efikasnost antimikrobne profilakse u slučajevima putničke dijareje kada se putuje u visokorizične krajeve na kratko vrijeme, profilaksa je kontroverzna zbog pojave rezistencije. Profilaktička primjena savjetuje se samo rizičnim skupinama, a trimetoprim-sulfametoksazol (Sinersul, PLIVA) i fluorokinoloni u većini su slučajeva djelotvorni antibiotici (38). Svijet je sve više suočen s problemom multiplo rezistentne enterotoksigene *E. coli*, rezistencije *Salmonellae*, *Shigellae* i *Campylobacter sp* na kinolone (39, 40). Ako je nizak stupanj rezistencije, preporučuje se TMP/SMX 2x 960 mg ili doksiciklin (Hiramycin, PLIVA) 100 mg/dan, a za regije visoke rezistencije ciprofloksacin 2x500 mg/dan ili norfloksacin 2x 400 mg /dan (tablica 2).

Gastrointestinalne nuspojave antibiotika

Gastrointestinalne nuspojave antibiotika su: mučnina, povraćanje, dijareja, pseudomembranozni kolitis, gljivične superinfekcije (orofaringalna kandidijaza, rektalna, perianalna), hepatotoksičnost (ikterus, hepatitis), steatorreja.

Od penicilina *ampicilin* često uzrokuje dijareju, amoksicilin/klavulanska kiselina kolestatski hepatitis (osobito terapija dulja od 2 tjedna); svi cefalosporini mogu uzrokovati dijareju; od makrolida: eritromicin estolat uzrokuje kolestatski hepatitis, puno češće nego eritromicin etil-sukcinat; linkomicin i klindamicin su česti uzroci dijareje, osobito pseudomembranoznog kolitisa te lezija jetre; tetraciklini izazivaju mučninu, povraćanje, dijareju pa i pseudomembranozni kolitis ili gljivičnu superinfekciju; rifampicin, izoniazid uzrokuju hepatitis (češće kada se oba zajedno daju); nitrofurantoin je hepatotoksičan, uzrokuje mučninu, povraćanje; fluorokinoloni mogu uzrokovati mučninu, povraćanje, anoreksiju, dijareju, oštećenje jetre (trovafloksacin je zbog nekoliko slučajeva fulminantnog hepatitisa na restriktivnom režimu propisivanja); sulfonamidi mogu uzrokovati mučninu, povraćanje, dijareju, rjeđe hepatitis (41, 42) (tablica 3).

Proljev izazvan antibioticima

Proljev uzrokovan antibioticima kreće se u široku rasponu od blage neugode do za život opasne dijareje s

Tablica 2. Liječenje akutne dijareje

| | Uzročnik | Terapija izbora | Alternativna terapija |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Proljev na putovanju | <i>E. Coli</i> enterotoksigena "Shigella, Salmonella" "Campylobacter," "Cryptosporidium, Giardia" <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Cyclospora</i> | TMP/SMX (Sinersul, PLIVA) 2x 960 mg po /3d | ciprofloksacin 2x 500mg po ili norfloksacin 2x 400 mg po /3d |
| Gastroenteritis (uzročnik poznat) | "Campylobacter," <i>Clostridium difficile</i> <i>E. coli</i> O157:H7 <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> | ciprofloksacin 2x 500 mg po ili norfloksacin 2x 400 mg po /3d ili azitromicin (Sumamed, PLIVA) 1x500 mg / 3d metronidazol 3x 500 mg po /10d rano liječenje rizik za HUS "(95% oporavak, 5% HUS)" ciprofloksacin 2x 500 mg po ili norfloksacin 2x 400 mg po /3-7d ciprofloksacin 2x 500 mg po ili norfloksacin 2x 400 mg po /3d ili ciprofloksacin 2x 1000 mg po 3d ciprofloksacin 2x 500 mg po ili norfloksacin 2x 400 mg po /3d ili | vankomicin 4x 125 mg po/10d ili teikoplanin 2x 400 mg po /10d TMP/SMX u kasnijoj fazi TMP/SMX 2x 960 mg /3-7d ili kloramfenikol 4x500 mg po/3-7d TMP/SMX 2x 960 mg /3 ili azitromicin 1x500 mg te 1x250 mg 4d doksiciklin (Hiramycin, PLIVA) 1x 300 mg po ili TMP/SMX TMP/SMX 2x 960 mg /3 ili kloramfenikol |

| ANTIBIOTIK | mučnina povraćanje | proljev | KUA | oštećenje jetre | fulminantni hepatitis |
|---------------------------|-----------------------|---------|----------|--------------------|--------------------------|
| kloksacilin | da | da | <1% | <1% | 0 |
| amoksicilin | 2% | 5% | <1% | <1% | 0 |
| ampicilin | 2% | 10% | <1% | <1% | 0 |
| AM/CL | 3% | 9% | da | da | 0 |
| AMP/SB | da | 2% | da | 6% | 0 |
| tikarcilin/CL | 1% | 1% | da | da | 0 |
| tikarcilin | da | 3% | da | 0 | 0 |
| piperacilin/tazobaktam | 7% | 11% | da | da | 0 |
| piperacilin | da | 2% | da | da | 0 |
| imipenem | 2% | 2% | da | 4% | 0 |
| meropenem | 4% | 5% | | 4% | |
| cefazolin | | | da | da | 0 |
| cefaleksin | 2% | | da | da | |
| cefaklor | 3% | 1% | da | 3% | |
| cefuroksim | <1% | <1% | da | 4% | 0 |
| cefuroksim/aksetil | 3% | 4% | da | 2% | |
| ceftibuten | 2% | 3% | da | <1% | |
| ceftriakson | <1% | 3% | da | 3% | 0 |
| ceftazidim | <1% | 1% | da | 6% | |
| cefoperazon | | 3% | da | 8% | 0 |
| cefiksime | 7% | 16% | da | <1% | |
| cefepim | 1% | 1% | da | da | 0 |
| cefpirom | da | da | da | da | 0 |
| eritromicin | 20-25% | 8% | da | da | |
| azitromicin | 3% | 5% | | <1% | 0 |
| klaritromicin | 3% | 3% | da | <1% | 0 |
| norfloksacin | 3% | | <1% | <2% | |
| ciprofloksacin | 5% | 2% | <1% | 2% | |
| ofloksacin | 7% | 4% | <1% | 2% | |
| klindamicin | da | 7% | značajno | da | |
| trimetoprim | da | da | | da | |
| TMP/SMX | da | 3% | | | |
| tetraciklin/doksiciklin | | | da | da | da |
| rifampin | da | da | <1% | da | da |
| quinopristin/dalfopristin | | | | 2% | |
| minociklin | da | da | | | |
| metronidazol | 12% | da | | | |
| kloramfenikol | | da | | | |
| vankomicin | da | | da | 0 | 0 |

Tablica 3. Gastrointestinalne nuspojave antibiotika

Legenda:

KUA=kolitis uzrokovan antibioticima

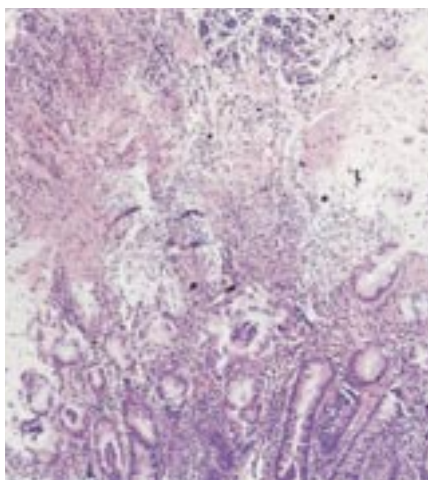
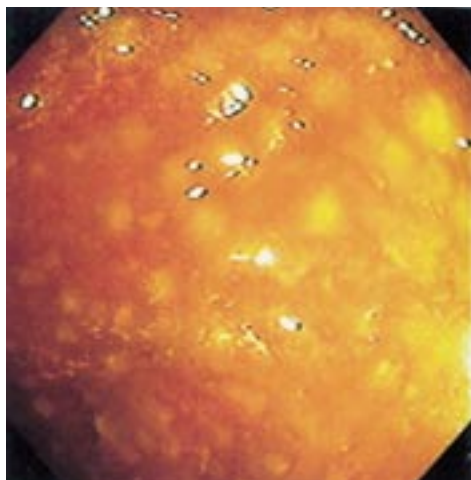
"da=pojavljuje se, ali nepoznat postotak"

0=nije zabilježeno

CL=klaritromicin

dehidracijom, poremećajem elektrolita, grčevima, pseudomembranoznim kolitisom, toksičnim megakolonom, pa čak i smrtonosnim ishodom. Antibiotici su najvažniji precipitirajući uzroci pseudomembranoznog kolitisa (slika 1), ali ova bolest poznata je i prije antibiotske ere (43). Pseudomembranozni kolitis rijetko je prepoznat prije 1970, od tada se sve češće prepoznaje kod pacijenata liječenih linkomicinom, klindamicinom i širokospektralnim beta-laktamskim antibioticima (44). Uzročnik pseudomembranoznog kolitisa, ubikvitarna sporigena anaerobna bakterija *Clostridium difficile*, živi u tlu, vodi te sadržaju crijeva mnogih životinja, nađe se u stolici 60-70% zdrave novorođenčadi, u oko 3% zdravih odraslih (stolica, ali i vagina, uretra), te u stolici 13-30% hospitaliziranih osoba koje nemaju proljev niti su primale antibiotike u terapiji (slika 2).

Zbog antimikrobne ili antineoplastične terapije dolazi do smanjenja količine nesporogenih i fakultativnih anaeroba te drugih klostridija, *C. difficile* se obilno počne umnažati i proizvoditi enterotoksin A, citotoksin B i "faktor koji mijenja motilitet", izazivajući bolest od blagog do za život opasnog pseudomembranoznog kolitisa. Osim ingestije spora, za razvoj bolesti potrebna je kolonizacija bakterija u bolesnika čija su crijeva siromašna florom, uništenom antimikrobnom terapijom. U blažim slučajevima dolazi do spontanog oporavka nakon što se prekine s primjenom lijeka. Za teže oblike, ako je oralna primjena moguća, izbor je peroralni metronidazol 3x 500 mg po tijekom 10 dana, ili vankomicin 4 x 125 mg po tijekom 10 dana (45). DNA tipizacija *C. difficile* sojeva izoliranih kod bolesnika s rekurentnom infekcijom pokazala je da se u više od 50% slučajeva radi o reinfekciji, a ne relapsu (44) (tablica 2).



Slika 1. Pseudomembranozni kolitis
(izvor: Laurence B. Cohen et al.
Practical Flexible Sigmoidoscopy)

Slika 2. Pseudomembranozni kolitis
- histološki nalaz (izvor: C.
Mel Wilcox, *Atlas of Clinical
Gastrointestinal Endoscopy*)

Budućnost? - Uloga probiotika i prebiotika

Na kraju ovog tisućljeća, tradicionalni način liječenja crijevnih infekcija antibioticima, zbog brzine razvoja rezistencije i troškova liječenja, pod prizmom je kritičkih razmatranja.

Naime mikroflora debelog crijeva završava proces probave fermentacijom, zaštićuje nas od patogenih bakterija i stimulira razvoj imunskog sustava (46). Probiotici i prebiotici u hrani mogu modificirati metaboličku aktivnost intestinalne mikroflore.

Temeljna koncepcija uporabe probiotika u moduliranju intestinalne mikroflore, iako još u povojima, dokazana je u više studija (45, 47), a o interesu medicinske javnosti za nove strategije liječenja govori i podatak da je 1999. najmanje 8 preglednih članaka objavljeno u citiranim časopisima.

Probiotici su živi mikroorganizmi prisutni u hrani kao što je jogurt, prežive prolaz kroz probavni trakt i prolazno imaju povoljni učinak na normalnu crijevnu floru. Još se malo zna o mehanizmima djelovanja probiotika.

Naravno ostaje pitanje kolonizacije inače sterilnih prostora gornjega dijela probavnog trakta (48). Komercijalni proizvodi najčešće su mješavina laktobacila i bifidobakterija. Bifidobakterije su anaerobne pleomorfne bakterije,

koje razlažu karbohidrate i direktno utječu na metabolizam, sintetiziraju vitamine topljive u vodi, predominantne su u kolonu djece hranjene na prsima. Adherencija *Lactobacillus acidophilus* i nekih bifidobakterija na crijevnu sluznicu prevenira vezanje enterotoksigene i enteropatogene *Escherichiae coli*, kao i *Salmonellae typhimurium* i *Yersiniae*.

Koncepciju probiotika prvi je istaknuo još početkom ovog stoljeća ruski nobelovac Ilija Mečnikov koji je zamijetio da bugarski seljaci žive dulje i zdravije jer konzumiraju fermentirane mliječne proizvode (49).

Prebiotici su oligosaharidi inulini i njihovi derivati te frukto-oligosaharidi, niske molekularne težine, nedigestibilni, prirodno se nalaze u artičokama, češnjaku, cikoriji, luku i u manjoj mjeri cerealijama. Imaju blaži laksativni učinak, premda je nadutost češća kada se uzimaju veće količine. Uzimanjem ovih oligosaharida povećava se broj fekalnih bifidobakterija, koje su važni činitelji obrane kolona od kolonizacije patogenima (50). U nekim studijama probioticima i prebioticima pripisuju se i pozitivni učinci u adsorbiranju mutagena i degradaciji karcinogena kao što su N-nitrozamini te u imunostimulaciji (51, 52).

Nove strategije liječenja probioticima i prebioticima moduliranjem crijevne mikroflore jedan su od pokušaja u pomoći za smanjenje uporabe antibiotika, a time i usporavanja razvoja rezistencije.

Literatura

1. GUERRANT RL. Principles and syndromes of enteric infection. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolı R. Principles and practice of Infectious diseases. New York: Churchill Livingstone inc., 1995: 945-961.
2. GORBACH SL. Progress in gastroenterology: Intestinal microflora. *Gastroenterology* 1971; 60: 1110.
3. ROBERTS SH, JAMES O, JARVIS EH. Bacterial overgrowth syndrome without "blind loop": A cause for malnutrition in the elderly. *Lancet* 1977; 2: 1193.
4. DRIKS MR, CRAVEN DE, CELLI BR, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacides or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987; 317: 1376.
5. SCHRAGER J. The chemical composition and function of gastrointestinal mucus. *Gut* 1970; 11: 450.
6. HIGGENS JA, CODE CF, ORVIS AL. The influence of motility on the rate of absorption of sodium and water from

- the small intestine of healthy persons. *Gastroenterology* 1956; 31: 708.
7. DuPONT HL, HORNICK RB. Adverse effect of lomotil therapy in shigellosis. *JAMA* 1973; 226: 1525.
 8. BODEY GP, BUCKLEY M, SATHE YS, et al. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328.
 9. HOPKINS DG, KUSHNER JP. Clostridial species in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis in patients with neutropenia. *An J Hematol* 1983; 14
 10. STROBER W, KRAKAUKER R, KLAEVEMAN HL, et al. Secretory component deficiency: A disorder of the IgA immune system. *N Engl J Med* 1976; 294: 351-6.
 11. COLLINS FM, CARTER PB. Cellular immunity in enteric fever. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 1424.
 12. DURAKOVIĆ Z. Promjene organizma starije dobi. U: Duraković Z. i sur. *Primjena lijekova u starijoj dobi*. Zagreb: Naprijed, 1991: 3-40.
 13. GREGG CR. Drug interactions and Anti-infective Therapies. *The American Journal of Medicine* 1999; 106(2): 227-37.
 14. LINNDENBAUM J, TSE-ENG D, BUTLER VP, RUND DG. Urinary excretion of reduced metabolites of digoxin. *Am J Med* 1981; 71: 67-74.
 15. TATRO DS. *Drug Interaction Facts*. 5th ed. St.Louis: Facts and Comparisons; 1996.
 16. SADOWSKI DC. Drug interactions with antacids. Mechanisms and clinical significance. *Drug Saf* 1994; 11: 395-407.
 17. SPIVEY JM, CUMMINGS DM, PIERSON NR. Failure of prostatitis treatment secondary to probable ciprofloxacin-sucralfate drug interaction. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 314-6.
 18. FEOLA D, RAPP RP. Effect of food intake on the bioavailability of itraconazole. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 344-5.
 19. GRIFFITH DE, BROWN BA, GIRARD WM, WALLACE RJ. Adverse events associated with high dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 594-8.
 20. GUERRANT RL, MCAULIFFE JF. Special problems in developing countries. In: Gorbach SL, ed. *Infectious diarrhoea*. Boston: Blackwell Scientific, 1986: 287-307.
 21. WARREN KS. Tropical medicine or tropical health: The Health Clark Lectures. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 142-56.
 22. GUERRANT RL, HUGHES JM, LIMA NL, et al. Diarrhea in developed and developing countries: Magnitude, special settings, and etiologies. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 1): 541-50.
 23. GUERRANT RL, BOBAK DA. Bacterial and protozoal gastroenteritis. *N Engl J Med* 1991; 325: 327-40.
 24. COHEN ML. The epidemiology of diarrheal disease in the United States. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2: 557-70.
 25. Ho M-S, Glass RI, Pinsky PR, et al. Diarrheal deaths in American children - Are they preventable? *JAMA* 1988; 260: 3281-5.
 26. SHEEHY TW. Digestive diseases as a national problem. VI. Enteric disease among United States troops in Vietnam. *Gastroenterology* 1968; 55:105.
 27. HYAMS KC, MALONE JD, KAPIKIAN AT, et al. Norwalk virus infection among Desert Storm troops. *J Infect Dis* 1993; 167: 986-7.
 28. HODGKIN K. *Towards Earlier Diagnosis. A Family Doctor's Approach*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1963.
 29. SMITH HW, LINGGOOD MA. Observation of the pathogenic properties of the K88, Hly and Ent plasmids of *Escherichia coli* with particular reference to porcine diarrhea. *J Med Microbiol* 1971; 4:467.
 30. EVANS DG, SILVER RP, EVANS DJ, et al. Plasmid-controlled colonization factor associated with virulence in *Escherichia coli* enterotoxigenic for humans. *Infect Immun* 1975; 12: 656.
 31. ARANDA MJ, GIANELLA RA. Acute diarrhoea. A practical review. *Am J Med* 1999; 106(6): 670-6.
 32. KEAN BH. The diarrhea of travelers to Mexico. Summary of five-year study. *Ann Intern Med* 1963; 59: 605.
 33. ROWE B, TAYLOR J, BETTELHEIM KA. An investigation of traveler's diarrhea. *Lancet* 1970; 1: 1.
 34. BLACK RE. Pathogens that cause traveler's diarrhea in Latin America and Africa. *Rev Infect Dis* 1986; 8 (Suppl2): 131-5.
 35. TAYLOR DN, ECHEVERRIA P. Etiology and epidemiology of traveler's diarrhea in Asia. *Rev Infect Dis* 1986; 8(Suppl 2): 136-41.
 36. BOLIVAR R, CONKLIN RH, VOLLET JJ, et al. Rotavirus in traveler's diarrhea: Study of an adult student population in Mexico. *J Infect Dis* 1978; 137: 324.
 37. Du PONT HL, ERICSSON CD. Prevention and treatment of travelers' diarrhea. *N Engl J Med* 1993; 328: 1821-6.
 38. THRELFALL EJ, FROST JA, WARD LR, ROWE B. Increasing spectrum of resistance in multiresistant *Salmonella typhimurium*. *Lancet* 1996; 347: 1053-4.
 39. GAUNT PN, PIDDOCK LJV. Ciprofloxacin resistant *Campylobacter spp.* in humans: an epidemiological and laboratory study. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 747-57.
 40. *The Sanford Guide to Antimicrobial therapy*. Hyde Park: Antimicrobial Therapy Inc., 1999.
 41. AMSDEN GW, SCHENTAG JJ. Tables of antimicrobial agent pharmacology In: Mandell GL, Bennet JE, Dolli R. *Principles and practice of Infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone inc., 1995: 493-528.
 42. BARTLETT JG. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis* 1979; 1: 530-9.
 43. JONES EM, MacGowan AP. Back to basics in management of *Clostridium difficile* infections. *Lancet* 1998; 352: 505-6.
 44. FEKETY R. Antibiotic-associated colitis In: Mandell GL, Bennet JE, Dolli R. *Principles and practice of Infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone inc., 1995: 978-87.
 45. MacFARLANE GT, CUMMINGS JH. Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? *Brit Med Jour* 1999; 318(7189): 999-1003.
 46. ARVOLA T et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces Antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: A randomized study. *Pediatrics* 1999; 105: 1121-2.
 47. GORBACH SL, CHANG T, GOLDIN B. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus GG*. *Lancet* 1987;ii: 1519.
 48. LARKIN M. Probiotics strain for credibility. *Lancet* 1999; 354: 1884.
 49. McBAIN AJ, MacFARLANE GT. Investigations of bifidobacterial ecology and oligosaccharide metabolism in a three-stage compound continuous culture system. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 32-40.
 50. ROWLAND IR, GRASSO P. Degradation of N-nitrosamines by intestinal bacteria. *Appl Microbiol* 1975; 29: 7-12.
 51. YASUI H, OHWAKI M. Enhancement of immune response in Peyer's patch cells cultured with *Bifidobacterium breve*. *J Dairy Sci* 1991; 74: 1187-95.
 52. YASUI H, NAGAOKA N, MIKE A, HAYAKAWA K, OHWAKI M. Detection of bifidobacterium strains that induce large quantities of IgA. *Microb Ecology Health Dis* 1992; 5: 155-62.

