

Nežádoucí účinky antibiotik na gastrointestinální trakt

Karel Urbánek

Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

Téměř všechna antibiotika mohou vyvolávat gastrointestinální nežádoucí účinky, nejčastěji dyspepsii s nauzeou a zvracením nebo průjem. Nauzea a zvracení bývají nespecifické, jen zřídka závažnějšího charakteru. Pouze makrolidy mohou svým účinkem na motilinové receptory vyvolávat specifické dyspeptické potíže. Postantibiotický průjem je většinou vyvolán střevní dysmikrobií, z toho asi ve 20 % superinfekcí *Clostridium difficile*. Malá část průjmů je způsobena specifickými účinky jednotlivých antibiotik na GIT.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem antibiotik na GIT je pseudomembranózní kolitida, jeden z možných důsledků střevní superinfekce *Clostridium difficile*. Nejčastěji se vyskytuje po podávání klindamycinu, ampicilinu nebo amoxicilinu, cefalosporinů a kombinací širokospektrých antibiotik. Léčba spočívá v nespecifických opatřeních a perorální aplikaci metronidazolu nebo vankomycinu.

Klíčová slova: antibiotika, nežádoucí účinky, gastrointestinální trakt, pseudomembranózní kolitida.

ADVERSE EFFECTS OF ANTIBIOTICS ON THE GASTROINTESTINAL TRACT

Almost all antibiotics have been observed to cause gastrointestinal adverse effects, especially nausea, vomiting or diarrhea. Nausea and vomiting are usually nonspecific. Only in macrolides stimulation of motilin receptors can cause specific dyspepsia. Antibiotic-related diarrhea is mostly caused by intestinal dysmicrobia, in about 20% of cases the cause is colonic superinfection by *Clostridium difficile*. Direct effects of antibiotics on intestine cause only a small part of antibiotic-related diarrhea.

The most serious gastrointestinal antibiotic-related adverse effect is a pseudomembranous enterocolitis, one of the possible results of *Clostridium difficile* superinfection of the gut. This disease is mostly associated with application of clindamycin, ampicillin or amoxicillin, cephalosporins and combinations of broad-spectrum antibiotics. Therapy consists of nonspecific measures and oral administration of metronidazole or vancomycin.

Key words: antibiotics, adverse effects, gastrointestinal tract, pseudomembranous enterocolitis.

Dyspepsie

Obvykle nepříliš závažné dyspeptické obtíže jsou popisovány u všech antibiotik. Nejčastěji se jedná o nevolnost, nauzeu, méně často zvracení. Bývají závislé na dávce, pravděpodobně nemají specifický mechanismus vzniku a obvykle nevedou k nutnosti vysazení léčby. Časté jsou zejména po perorálně aplikovaných aminopenicilinech, cefalosporinech, kotrimoxazolu (až u 20 % léčených) a tetracyklinech (8–15 %)⁽¹⁾.

Typičtější dyspeptické potíže vyvolávají především makrolidová antibiotika, zvláště erytromycin. Jedná se o nauzeu a zvracení spojené s abdominální bolestí, méně často i průjmem. Po intravenózním podání byly popsány silné abdominální křeče a u novorozenců pylorospasmus až pylorostenóza po 1–2 dnech léčby⁽²⁾.

Erytromycin je agonistou receptorů pro motilin v hladké svalovině stěny GIT i na zakončeních cholinergních neuronů v GIT. Motilin je peptid produkovaný enterochromafinními buňkami sliznice duodena a jejunu, uvolňovaný periodicky v lačném stavu. V experimentálních studiích byl prokázán jeho prokinetický účinek. Zdá se, že zatímco nízké dávky erytromycinu stimulují gastrointestinální motilitu nepřímo stimulací cholinergní inervace, vysoké dávky působí přímo na hladkou svalovinu stěny žaludku a tenkého střeva. Výsledkem je kontrakce dolního jicnového svěrače, zrychlená evakuace žaludku a zkrácení doby oro-cékální pasáže. Zrychlená je též evakuace žlučniku, zatímco přímý účinek na tlusté střevo prokázán nebyl. Erytromycin je pro uvedený vedlejší účinek využíván jako prokinetikum u pooperačních atonií střev i funkčních poruch gastrointestinální motility⁽³⁾.

Makrolidová antibiotika druhé generace mají tyto účinky výrazně slabší, *azitromycin* vykazuje silnější účinky na GIT než *klaritromycin* a *roxitromycin*. Makrolidy s 16členným laktónovým kruhem, jako je josamycin nebo spiramycin takové účinky nemají vůbec.

V experimentu na myších byl prokázán stimulační účinek *cefalosporinů* (zvláště cefazolinu) na horní část GIT, vyprázdnění žaludku bylo po nízkých dávkách dokonce rychlejší než po erytromycinu a metoklopramidu. Vysoké dávky naopak evakuaci žaludku zpomalují. Mechanismus účinku ani klinický význam tohoto poznatku zatím nebyl jednoznačně stanoven. Může se však jednat o jednu z příčin častějšího výskytu dyspepsií a průjmů po cefalosporinových antibioticích⁽⁴⁾.

Průjem

Téměř všechna antibiotika mohou u části léčených vyvolávat průjem. Výskyt tohoto nežádoucího účinku závisí nejen na typu antibiotika, ale významně také na klinickém stavu pacienta. Podstatnou roli v hodnocení jednotlivých údajů z klinických studií hraje též definice průjmu. Rozdělení postantibiotického průjmu podle etiologie ukazuje graf 1.

Průjem vyvolaný přímým působením antibiotika

Průjem se může vyskytovat jako následek prokinetického účinku *makrolidových antibiotik*, který je podrobněji zmíněn výše.

Po delším perorálním podávání *neomycinu* se může vyskytnout těžký průjem a steatorrhea, vedoucí až k malabsorpčnímu

syndromu. Příčinou je zřejmě přímý toxický účinek neomycinu na enterocyty⁽⁵⁾.

Perorálně podávaná kombinace **ampicilinu nebo amoxicilinu s inhibitory betalaktamáz** vede k poruše motility tenkého střeva^(6, 7), což může být jednou z příčin častějšího výskytu průjmů po jejich aplikaci.

Průjem vyvolaný dysmikrobií

Nespecifické průjmy tvoří až 80 % z celkového výskytu tohoto nežádoucího účinku. Jedná se o nezávažné epizody mírného průjmu, u kterého není prokázán vyvolávající patogen (8). Příčinou je alterace přirozené bakteriální flóry tlustého střeva s následnou poruchou metabolismu sacharidů, nebo i dekonjugace žlučových kyselin. K úpravě dochází krátce po přerušení antibiotické léčby, specifická terapie není nutná. Vhodná mohou být probiotika, ať už ve formě léčivých přípravků, nebo jako složka potravy (jogurty ap.).

Závažnější alterace přirozeného bakteriálního prostředí v tlustém střevě může vést k přerůstání kmenů *Clostridium difficile* (až 20 % případů postantibiotického průjmu), *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* a *Candida albicans* (dohromady 2–3 %). Klinické projevy mohou zcela chybět, potom jde o asymptomatické nosičství, anebo mohou být velmi mírné. V těchto případech specifická terapie není nutná. Probiotika mohou mít příznivý účinek, v klinických studiích byl ověřen dobrý efekt *Streptomyces bouvardii* a *Lactobacillus acidophilus* a *bulgaricus*⁽⁹⁾. U klinicky závažnějších stavů je třeba postupovat stejně jako u dále popsané pseudomembranózní kolitidy, především vysadit antibiotikum nebo zaměnit za látku z jiné, méně rizikové skupiny (tam, kde je to možné), a korigovat ztráty tekutin a iontů. Je třeba se vyhnout používání léčiv tlumících peristaltiku (kodein, loperamid atp.), neboť jejich používání vede k vyššímu riziku výskytu superinfekce a zhoršování průběhu onemocnění u již vyvinutých případů.

Pseudomembranózní kolitida

Jedná se o jednoznačně nejzávažnější gastrointestinální nežádoucí účinek antibiotické léčby. Pseudomembranózní kolitidu může vyvolat kterékoliv antibiotikum, včetně těch, která jsou používána v její léčbě (tabulka 1), nejvyšší riziko výskytu je u **klindamycinu**. Naopak málo riziková jsou z tohoto pohledu antibiotika účinná proti *Clostridium difficile*, jako je piperacilin/tazobaktam, metronidazol a vankomycin⁽¹⁰⁾. Pseudomembranózní kolitida se ovšem vyskytovala už před nástupem antibiotik do klinické praxe a dodnes se objevují případy nesouvisející s jejich aplikací, např. po protinádorové chemoterapii nebo i spontánní.

Pseudomembranózní kolitida se objevuje nejčastěji mezi 4. a 9. dnem aplikace antibiotika, výjimkou ale není ani výskyt za 4–6 týdnů po ukončení antibiotické léčby. Klinicky je charakterizována vodnatými průjmy, horečkou, bolestí břicha, křečemi a laboratorními známkami zánětu, zvláště výraznou leukocytózou. Ve stolici bývá obvyklé pouze okultní krvácení, enterorrhagie není typická. U nejtěžších případů bývá průběh tak rychlý, že se průjem nestačí rozvinout a pacient upadá přímo do toxického šoku. Nejzávažnější, ale naštěstí ojediněle komplikace, jsou rozvoj toxického mega-

kolonu perforace stěny střevní, ileus, při protahovanějším průběhu hypalbuminémie s ascitem.

Patofyziologie

Příčinou pseudomembranózní kolitidy je poškození střevní sliznice toxiny anaerobní gram-pozitivní bakterie *Clostridium difficile*. Predisponujícími faktory jsou vedle samotné antibiotické léčby především závažnost základního onemocnění, věk pacienta, připadá porucha motility tlustého střeva a chirurgický zákrok, zejména spojený s manipulací s tlustým střevem. Závažnost klinických projevů ovšem také determinuje virulence příslušného bakteriálního kmene. Bylo prokázáno, že pacienti s asymptomatickou kolonizací *Clostridium difficile* mají menší riziko rozvoje pseudomembranózní kolitidy⁽¹¹⁾.

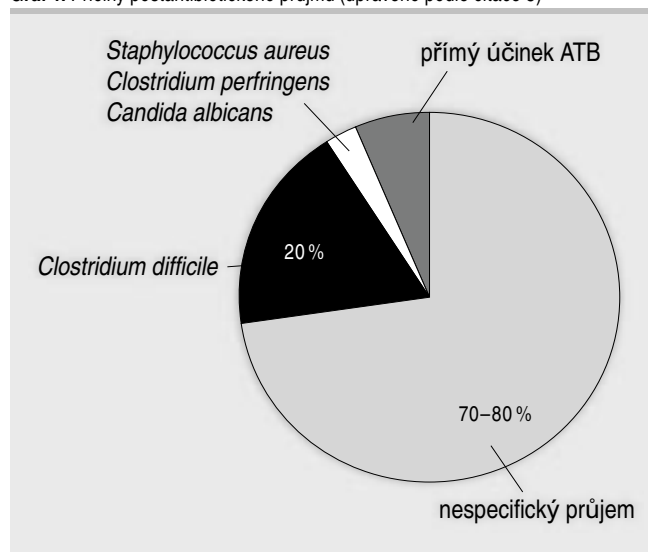
Clostridium difficile produkuje dva proteinové toxiny A a B. Toxin A je primárně enterotoxin způsobující exkreci tekutiny s obsahem neutrofilů, sérových proteinů, erytrocytů a hlenu stěnou střevní. Toxin B je primárně cytotoxický, vyvolává zhroucení mikrofilament cytoskeletu enterocytů. Oba toxiny stimulují chemotaxi leukocytů a stimulují produkci mediátorů zánětu. Dalšími produkty *C. difficile*, které asi zasahují do patogeneze enterokolitidy jsou chondroitinsulfatáza, kolagenáza a hyaluronidáza.

Sliznice tlustého střeva je následkem působení klostridiových toxinů zánětlivě změněná, charakteristická je

Tabulka 1. Antibiotika s rizikem průjmu a kolitidy vyvolaných *C. difficile*

kausalita klostridiových průjmů a kolitid	antibiotikum
častá	klindamycin ampicilin a amoxicilin (včetně kombinací) cefalosporiny (zvláště 3. generace) kombinace více širokospektrých antibiotik
občasná	tetracykliny, sulfonamidy, fluorochinolony makrolidy, chloramfenikol, trimetoprim, meropenem, aztreonam
ojedinělá	parenterální aminoglykosidy bacitracin, metronidazol, vankomycin piperacilin a tikarcilin (včetně kombinací)

Graf 1. Příčiny postantibiotického průjmu (upraveno podle citace 8)



přítomnost pseudomembrán - žlutobílých plaků velikosti 2–10 mm. Asi u 20 % pacientů mohou být zánětlivé změny lokalizovány proximálně od sigmatu, zřídka může zánět přesahovat až na ileum.

Diagnostika

Vedle klinického obrazu je k diagnóze nutný průkaz infekce patogenním kmenem *Clostridium difficile*. Provádí se průkaz toxinů A a B metodou ELISA a kultivační vyšetření stolice. Přítomnost zánětlivých změn a pseudomembrán na sliznici je zřejmá při sigmoideoskopii. Rtg vyšetření s kontrastem a koloskopii je třeba se vyhnout vzhledem k riziku komplikací.

Terapie

Nespecifická léčba spočívá ve vysazení dosavadní antibiotické léčby, intenzivní léčbě ztrát tekutin a iontů, případně korekci hypalbuminémie a anémie. Kontraindikováno je podávání anti-diarrhoik tlumících střevní peristaltiku - zhoršují symptomatologii i prognózu nemoci.

Specifickou terapií infekce *Clostridium difficile* je perorální podávání **metronidazolu** v dávce 250–500 mg 3× denně po dobu 7–14 dnů, nebo **vankomycinu** 125 mg 4× denně po stejnou dobu. Lékem první volby je metronidazol, neboť efektivita je stejná jako u vankomycinu a náklady nižší. Dalším důvodem je riziko selekce vankomycin-rezistentních enterokoků při použití vankomycinu⁽¹²⁾. Vankomycin je preferován u pacientů s fulminantní formou kolitidy a imunokompromitovaných, avšak průkaz vyšší účinnosti oproti metronidazolu ani zde neexistuje⁽¹⁾. Lékem volby je u infekce kmenem rezistentním na metronidazol. Jako alternativní léčbu je možno použít i teikoplanin nebo bacitracin perorálně. Používání iontoměničů, např. cholestyraminu, je zřejmě bez výraznějších efektů, rozhodně je není možno použít spolu s vankomycinem, který se na ně také váže. V současné době je klinicky testován přípravek Synsorb Cd, syntetický oligosacharid s absorpčními vlastnostmi, který selektivně váže toxin A, pro použití spolu s metronidazolem.

Parenterální podání metronidazolu v dávce 500 mg i. v. co 6 hodin je doporučeno pouze v případě, že jej pacient nemůže přijímat per os.

V případech rozvoje toxického megakolon a dalších komplikací může být nezbytná chirurgická intervence.

Prevence

I když neexistuje průkaz vyššího rizika po opakované expozici antibiotiku, které tuto komplikaci již jednou vyvolalo, doporučuje se pokud možno takové antibiotikum pacientovi

vi s anamnézou pseudomembranózní kolitidy nepodávat. Samozřejmostí jsou hygienicko-epidemiologická opatření v zařízeních s výskytem klostridiových infekcí. Incidenci nežádoucích účinků spojených se superinfekcí *Clostridium difficile* také snižuje správná aplikace nemocniční antibiotické politiky^(12, 13).

Pasivní imunizace se zdá být možnou účinnou profylaxií. Aplikace lidského gamaglobulinu měla pozitivní efekt u 2 pacientů s fulminantní kolitidou, stejně jako u 5 dětí s recidivujícím postantibiotickým průjmem při nízkých přirozených hodnotách IgG antitoxinu A (14). Experimentální studie prokázaly účinnost perorální koncentráty bovinního anti-*Clostridium difficile* imunoglobulinu a v současné době probíhají studie klinické. Experimentálně byla také prokázána účinnost **aktivní imunizace**, která je nyní ve fázi klinického výzkumu.

Nespecifická kolitida

V literatuře existují zmínky o záchytu kolitidy odlišné od pseudomembranózní u pacientů, užívajících penicilinová antibiotika. Dominantním symptomem byla enterorrhagie, rtg vyšetření odpovídalo ischemické kolitidě, zatímco histologický nále z sigmoidoskopie byl normální. Stav se velmi rychle upravil po konzervativní léčbě⁽¹⁵⁾.

Esofagitida

U několika antibiotik byl popsán poměrně zřídka výskyt esofagitidy až jícnových ulcerací, způsobených zpomalenou pasáží jícnem při perorálním podání. Jedná se o **klindamycin, doxycyklin a tetracyklin**^(16, 17). Projevuje se retrosternální pálivou bolestí a dysfagií několik hodin po požití antibiotika. Endoskopicky bývají někdy zachyceny nerozpadlé zbytky tablety nebo kapsle na stěně jícnu. Preventivně je pacientům doporučeno neulehat ihned po požití výše uvedených antibiotik a zapíjet je dostatečným množstvím vody.

Pankreatitida

Akutní pankreatitida způsobená aplikací antibiotik se zřejmě vyskytuje velmi zřídka, popsána byla po **sulfonamidech**, zvláště sulfamethiazolu a sulfasalazinu, a také po **nitrofurantoinu** (1). U **tetracyklinů** se objevuje zvláště při akutní toxické hepatitidě vyvolané dnes již prakticky nepoužívanými vysokými dávkami, ale byla popsána i u pacientů bez zjevného jaterního poškození při opakované expozici⁽¹⁸⁾.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 15110003.

Literatura

1. Dukes MNG, Aronson JK, et al. Meylers side effects of drugs. 14th edition. Amsterdam. Elsevier 2000: 791–925.
2. San Filippo J. Infantile hypertrophic pyloric stenosis related to ingestion of erythromycin estolate: a report of five cases. J Pediatr Surg 1976; 11: 177.
3. Curry JJ, Lander TD, Stringer MD. Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(5): 595–603.
4. Kuo WH, Wadwa KS, Ferris CD. Cephalosporin antibiotics accelerate gastric emptying in mice. Dig Dis Sci 1998; 43: 1680.
5. Sweetman SC (Ed.) Martindale. The complete drug reference. 33rd edition. Great Britain Pharmaceutical Press 2002: 228.

6. Caron F, Ducrotte P, Lerebours E, et al. Effects of amoxicillin-clavulanate combination on the motility of the small intestine in human beings. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1085.
7. Levy J. The effects of antibiotic use on gastrointestinal function. Am J Gastroenterol. 2000; 95 (1 Suppl): S8–10.
8. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. Arch Intern Med 2002; 162 (19): 2177–2184.
9. Cremonini F, Di Caro S, Santarelli L et al. Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. Dig Liver Dis 2002; 34 (Suppl 2): S78–80.

10. Settle CD, Wilcox MH, Fawley WN, Corrado OJ, Hawkey PM. Prospective study of the risk of *Clostridium difficile* diarrhoea in elderly patients following treatment with cefotaxime or piperacilin-tazobactam. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1217-1223.
11. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 1998; 351: 633-636.
12. Kolář M. Antibiotická léčba nozokomiálních infekcí. Praha Triton 2000: 36-37.
13. Ludlam H, Brown N, Sule O, et al. An antibiotic policy associated with reduced risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Age and ageing* 1999; 28: 578-580.
14. Kelly CP. Immune response to *Clostridium difficile* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1048-1053.
15. Toffler RB, Pingoud EG, Burrell MI. Acute colitis related to penicillin and penicillin derivatives. *Lancet* 1978; 2: 707.
16. Bott SJ, McCallum RW. Medication-induced oesophageal injury. Survey of the literature. *Med Toxicol* 1986; (1): 499.
17. Bonavina L, DeMeester TR, McChesney L, Schwizer W, Albertucci M, Bailey RT. Drug-induced esophageal strictures. *Ann Surg* 1987; 206(2): 173-183.
18. Elmore MF, Rogge JD. Tetracycline-induced pancreatitis. *Gastroenterology* 1981; 81: 1134.

MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
e-mail: urbanek@fnol.cz