

Malabsorbcija zaradi zdravil

Drugs as a cause of malabsorption

Matej Dobravc Verbič*

UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2018; suplement 1: 55–64

Ključne besede: malabsorpcija, neželeni učinki, zdravila, vezava žolčnih kislin, inhibicija encimov, črevesna sluznica

Key words: malabsorption syndrome, adverse drug reactions, drugs, bile acid binding, enzyme inhibition, intestinal mucosa

IZVLEČEK

Malabsorpcija pomeni okvarjeno absorpcijo hranil, do katere lahko pride po različnih mehanizmih. Zdravila malabsorpcijo povzročajo z vezavo ali obarjanjem žolčnih kislin, inhibicijo encimov, neposrednim toksičnim učinkom na sluznico tankega črevesa ter vplivom na fizikalno-kemijske lastnosti snovi v lumnu črevesa. Inhibitorji protonske črpalke, holestiramin, nesteroidna protivnetna zdravila, kolhicin, orlistat, oktreotid, nekateri imunosupresivi, citostatiki in peroralni antidiabetiki so nekatera izmed pogostejših zdravil, ki lahko povzročijo ali vplivajo na malabsorpcijo. Še pogostejši so morda posredni vplivi zdravil preko drugih bolezni, ki povzročajo malabsorpcijo. Ob sumu na malabsorpcijo je zato med drugim potreben tudi natančen pregled zgodovine zdravljenja z zdravili. Pri sočasnem zdravljenju z več zdravili je pomembno preveriti možnost potencialnih interakcij na nivoju absorpcije, ki lahko bistveno zmanjšajo učinkovitost zdravljenja. Tem interakcijam se v nekaterih primerih izognemo že z ločitvijo odmerkov zdravil za nekaj ur, npr. pri holestiraminu, kalcijevih pripravkih ali kontaktnih odvajalih.

ABSTRACT

Malabsorption is defined as impaired absorption of nutrients and can occur through various mechanisms. Drugs can cause malabsorption by binding or precipitation of bile salts, enzyme inhibition, direct toxic effects on the intestinal mucosa or by changing physico-chemical properties of other substances in the intestinal lumen. Proton-pump inhibitors, cholestyramine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, orlistat, octreotide, certain immunosuppressive and chemotherapy agents and oral antihyperglycaemic agents are some of the most common drugs that can cause or influence malabsorption. Perhaps even more common are indirect effects on other conditions that may provoke malabsorption. When malabsorption is suspected, a detailed patient drug history should be performed. In patients that are treated with several medications, drug-drug interactions on the level of absorption can reduce the effect of treatment. These interactions can be avoided in some cases by separating the doses of implicated drugs for several hours. Such recommendations can be made for cholestyramine, calcium salts or irritant laxatives.

*Matej Dobravc Verbič, mag. farm., spec.

UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: matej.dobravcverbic@kclj.si

UVOD

O malabsorpciji zaradi zdravil je v strokovni literaturi na voljo relativno malo podatkov. Ali gre v resnici za redek pojav ali pa morda za pogosto spregledano temo? Pregledni članek obravnava zdravila, za katera je znano, da lahko povzročajo malabsorpcijo različnih snovi, od osnovnih hranil – maščob, proteinov in ogljikovih hidratov, do vitaminov, makro- in mikroelementov. Navedeni so tudi nekateri mehanizmi interakcij na nivoju absorpcije med zdravili.

OPREDELITEV MALABSORPCIJE IN MEHANIZMOV VPLIVA ZDRAVIL

Malabsorpcija pomeni okvarjeno absorpcijo hranil, ki se pojavi zaradi prirojenih ali pridobljenih motenj bodisi presnove v lumnu črevesa bodisi transporta snovi preko luminalne celične membrane epiteljskih celic črevesne sluznice ali prehoda iz črevesne sluznice v kri oz. limfo (1, 2). Zdravila se v pojav malabsorpcije vključujejo predvsem pri sami presnovi hranilnih snovi in njihovem transportu v epiteljske celice sluznice. Manj je znanega o vplivu zdravil na prehod snovi iz črevesne sluznice v kri. Zdravila malabsorpcijo lahko povzročijo z vezavo ali obarjanjem žolčnih kislin in fosfolipidov, inhibicijo določenih encimov, neposrednim toksičnim učinkom na sluznico tankega črevesa ter vplivom na fizikalno-kemijske lastnosti hranil, zdravil in drugih snovi v lumnu črevesa (3). Pri tem pomembno vlogo igra tudi vpliv na pH vzdolž prebavnega trakta. Tako lahko tudi zdravila, ki vplivajo na izločanje želodčne kisline, vplivajo na absorptivne procese (2). V splošnem do klinično pomembne malabsorpcije zaradi zdravil pogosteje pride pri odmerkih, ki so višji od običajnih (4). V nadaljevanju prispevka so podrobneje predstavljeni mehanizmi, po katerih lahko zdravila povzročijo ali vplivajo na malabsorpcijo, in znani primeri teh zdravil.

VPLIV NA PH V PREBAVNEM TRAKTU

Spremembe v pH želodca ob zdravljenju z **inhibitorji protonske črpalke (PPI)** ali **antagonisti receptorjev**

H_2 lahko vplivajo na presnovne procese in absorpcijo hranil. Zmanjšano izločanje želodčne kisline lahko privede do zmanjšane sproščanja kobalamina (vitamina B_{12}) iz hrane (5). Prospektivne raziskave so pokazale zmanjšanje koncentracij vitamina B_{12} ob jemanju PPI, ki pa je bilo klinično nepomembno, saj so vrednosti serumskih koncentracij ostale znotraj referenčnih v času jemanja zdravil 3 leta (6, 7, 8). Dolgotrajnejša terapija s PPI ali antagonisti receptorjev H_2 bi lahko bila povezana z majhnim, vendar značilnim zniževanjem koncentracij vitamina B_{12} (7, 8). Večina železa, ki ga zaužijemo s prehrano, se nahaja v ne-hemski obliki (Fe^{3+}), ki se mora za absorpcijo v tankem črevesu pretvoriti v obliko Fe^{2+} . Za to sta pomembna želodčna kislina in vitamin C. Slednji opravlja vlogo reducenta in liganda pri kelaciji za preprečitev nastanka netopnih snovi. Dolgotrajna terapija s PPI teoretično lahko vodi v zmanjšano absorpcijo železa preko hipoklorhidrije in spremenjene aktivnosti vitamina C, podatki raziskav pa so si nasprotujoči (6, 8). Nedavna raziskava »primer-kontrola« je pokazala na tveganje za pomanjkanje železa po ≥ 2 -letnem jemanju PPI ali antagonistov receptorjev H_2 (9). Za potrditev povezave bi bile potrebne prospektivne raziskave. Obstoječa literatura ne dokazuje vpliva PPI na absorpcijo železa v obliki prehranskih dopolnil, ki se pogosto uporabljajo pri bolnikih s pomanjkanjem železa (6). Absorpcija magnezija v črevesu je neodvisna od pH in poteka z aktivnimi in pasivnimi mehanizmi. Čeprav obstajajo številna poročila o hipomagneziji ob jemanju PPI, so bili pri večini primerov sočasno prisotni drugi možni dejavniki vpliva. Zdi se, da je vpliv PPI na zmanjšano absorpcijo magnezija najpomembnejši ob sočasni diuretčni terapiji (6). Želodčna kislina igra pomembno vlogo pri absorpciji kalcija, ki se v prehrani nahaja v obliki netopnih soli in se pod vplivom kislega pH želodca pretvori v topno ionizirano obliko. Raziskave »primer-kontrola« so pokazale na šibko povezavo med dolgotrajnim jemanjem PPI in povečanim tveganjem za zlome kosti tudi kot posledice zmanjšane absorpcije kalcija. Kljub temu ni povsem zanesljivih dokazov vpliva kronične uporabe PPI in zmanjšane izločanja želodčne kisline na tveganje za osteoporozo ali povečano izgubo mineralne kostne gostote (6, 7, 10).

pH želodca dvignejo tudi **antacidi**, ki lahko tudi sami v lumnu prebavnega trakta vežejo določene spojine, kot so fosfat, železo in vitamin A, in s tem preprečujejo njihovo absorpcijo (2). Antacidi, ki vsebujejo magnezij, povzročajo driske (11). Antacidi, ki vsebujejo aluminijev hidroksid, z vezavo v lumnu črevesja zavirajo absorpcijo fosfata, kar ob dolgotrajni uporabi lahko pripelje do pomanjkanja fosforja in s tem povezanih zapletov (4).

Spremembe pH vplivajo tudi na absorpcijo zdravil. Ta je odvisna od količine neionizirane oblike, v kateri se nahaja posamezna učinkovina po sproščanju iz farmacevtske oblike v prebavnem traktu. Šibke kisle učinkovine, kot so npr. salicilati, se bolje absorbirajo pri nižjem pH. Pomen te interakcije v praksi je pri večini učinkovin zanemarljiv, saj se odraža le na hitrosti absorpcije, ne na celokupni biološki uporabnosti. Izjema so učinkovine, pri katerih želimo doseči takojšen učinek ali pa imajo zelo kratek razpolovni čas. Ketokonazol in itrakonazol se v večji meri absorbirata v želodcu, za kar je potreben kisel pH. Antacidi, antagonisti receptorjev H_2 in PPI lahko zato pomembno zmanjšajo biološko uporabnost obeh učinkovin. Učinek antacidov je kratkotrajen, zato je v izogib interakciji na nivoju absorpcije priporočena ločitev odmerkov drugih zdravil za 2–3 ure (12).

Z zdravili povzročena inhibicija želodčne kisline (PPI, antagonisti receptorjev H_2) je povezana tudi z razvojem sindroma bakterijske razrasti tankega črevesa (SIBO), ki povzroča malabsorpcijo s kronično diarejo in steatorejo (2, 5, 13). Podrobneje je predstavljen v nadaljevanju.

SPREMENJENA MOTILITETA ČREVESJA

Kontaktna odvajala (bisakodil in antrakinoni) pospešujejo peristaltiko, zbiranje vode in elektrolitov v kolonu in s tem spodbujajo naravno praznjenje črevesa v spodnjem delu prebavil, zato naj ne bi vplivali na prebavo ali absorpcijo kalorij in esencialnih hranil iz tankega črevesa (14, 15). Kljub temu je možen pojav malabsorpcije, zlasti maščob in glukoze. Pride

lahko tudi do hipokaliemije, hipomagneziemije in hipoalbuminemije zaradi izgube proteinov (4, 5, 16). Dolgotrajno jemanje prevelikih odmerkov lahko povzroči kronično drisko (14). Kontaktne odvajala s skrajšanjem časa prehoda črevesja lahko vplivajo na absorpcijo drugih peroralnih zdravil. Enteralna absorpcija sočasno uporabljenih zdravil se lahko upočasni tudi zaradi povečanja volumna blata. Zato se svetuje jemanje kontaktnih odvajal pol do eno uro pred ali po jemanju drugih zdravil (15).

Zmanjšana motiliteta črevesa, na katero vplivajo tudi nekatera zdravila, kot so npr. **opioidi** in **antiholinergiki**, lahko po drugi strani vpliva na pojav SIBO (7, 17). Zmanjšanje motilitete prebavnega trakta lahko spremeni tudi absorpcijo zdravil. Antiholinergiki, ki se uporabljajo pri gibalnih motnjah, lahko zmanjšajo biološko uporabnost levodope za do 50 %. Opioidi z upočasnitvijo praznjenja želodca zmanjšajo hitrost absorpcije in s tem čas nastopa učinka paracetamola (12).

VEZAVA ŽOLČNIH KISLIN/SOLI

Za absorpcijo maščob (in lipidotopnih vitaminov) igrajo ključno vlogo žolčne kisline, ki maščobe emulzificirajo in z njimi tvorijo micle, primerne za absorpcijo v enterocite (2). Maščobe se absorbirajo v jejunumu, žolčne kisline pa potujejo naprej do terminalnega ileuma. Zdravila, ki vežejo žolčne kisline oz. soli, lahko povzročijo malabsorpcijo maščob in lipidotopnih vitaminov s steatorejo (18).

Holestiramin je anionska izmenjevalna smola, ki deluje kot vezalec žolčnih kislin. Uporablja se pri bolnikih s hiperholesterolemijo, za lajšanje pruritusa pri bolnikih s holestazo in za blaženje driske, kadar je ta posledica zmanjšane absorpcije žolčnih kislin, zlasti pri bolezni terminalnega ileuma (Crohnova bolezen, okužba z virusom HIV), resekciji ali primarni okvari absorpcije žolčnih kislin (4, 19). Pri preprečevanju driske je učinkovit, če resekcija ali bolezen ileuma še ne povzročata steatoreje (1, 19). Dnevni odmerki holestiramina, višji od 24 g (kar ustreza 6 enkratnim odmerkom), zavirajo normalno

absorpcijo maščob in lahko poslabšajo obstoječo steatorejo, zlasti pri bolnikih z resekcijo večjega dela ileuma (4, 19). Motena je lahko tudi absorpcija lipidotopnih vitaminov (A, D, E, K), folne kisline in številnih zdravilnih učinkovin (20, 21). Zaradi interakcije na nivoju absorpcije je odsvetovana sočasna uporaba holestiramina z mikofenolatom (19). Poleg mikofenolata je ta interakcija lahko klinično pomembna tudi pri mnogih drugih učinkovinah – amiodaronu, peroralnih kontraceptivih, diuretikih Henleyjeve zanke in tiazidih, nesteroidnih protivnetnih zdravilih, tetraciklinih, ščitničnih hormonih, digoksinu, kortikosteroidih, metotreksatu, ciklosporinu, antagonistih vitamina K in številnih drugih (12, 20). V izogib interakciji je katerokoli sočasno terapijo z zdravili priporočljivo jemati vsaj eno uro pred ali 4–6 ur po holestiraminu (19).

Peroralni **neomicin** lahko povzroči zmanjšanje absorpcije maščob, proteinov, glukoze in disaharidov, holesterola, karotena, vitamina B₁₂, natrija, kalcija in dušika, pri čemer se lahko pojavi tudi driska. Mogoča je zmanjšana absorpcija vitamina K, ki se odrazi s podaljšanjem protrombinskega časa. Ti učinki so bolj izraženi pri odmerkih nad 12 g dnevno in so ob prekinitvi jemanja reverzibilni (4, 22). Možne so neposredne okvare sluznice z zmernimi morfološkimi spremembami črevesnih resic in infiltracijo vnetnih celic v lamini proprii, zmanjšana aktivnost disaharidaz in obarjanje micelarnih lipidov in žolčnih soli v dvanajstniku (4). Neomicin lahko zavira tudi absorpcijo nekaterih drugih zdravil, kot sta npr. digoksin in penicilin (22).

KELACIJA, KOMPLEKSACIJA UČINKOVIN

Tetraciklini, fluorokinoloni in bifosfonati lahko kelirajo oz. kompleksirajo dvovalentne in trivalentne katione in tako zmanjšajo absorpcijo kalcija, železa, magnezija in aluminija (2, 12, 20). Absorpcijo kalcija po mehanizmu, neodvisnem od vitamina D, zmanjšujejo tudi **glukokortikoidi** (23). Interakcija je pomembna v obe smeri, saj tudi kalcij in drugi kationi zavirajo absorpcijo navedenih skupin zdravil (20).

INHIBICIJA ENCIMOV

Ob inhibiciji ali pomanjkanju encimov se zmanjša presnova v lumnu prebavnega trakta, posledično je lahko zmanjšana tudi absorpcija nekaterih snovi. Inhibicija encimov je lahko osnovni mehanizem delovanja zdravil (npr. nekaterih antidiabetikov, zdravil za zdravljenje debelosti) ali pa njihov neželeni učinek (npr. citostatikov, peroralnih kontraceptivov, alkohola) (2).

Akarboza deluje kot peroralni antidiabetik. Z zaviranjem encima α -glukozidaze, ki se nahaja na krtačastem robu enterocitov tankega črevesa in razgrajuje disaharide, oligosaharide in polisaharide, akarboza upočasni njihovo razgradnjo in prehajanje glukoze iz črevesja v kri. Ob jemanju akarboze se je treba izogibati sočasni uporabi holestiramina, črevesnih adsorbentov in zdravil, ki vsebujejo prebavne encime, saj ti lahko vplivajo na njeno delovanje (24).

Orlistat, ki se uporablja za zdravljenje bolezenske debelosti, zavira delovanje pankreatične lipaze in povzroča medikamentozno steatorejo (18). Zdravljenje z orlistatom lahko prizadene absorpcijo vitaminov, topnih v maščobah (A, D, E in K). Poročali so tudi o sumu na zmanjšanje absorpcije jodovih soli in posledičnega hipotiroidizma. V kliničnih raziskavah je imela velika večina bolnikov, ki so se z orlistatom zdravili do štiri leta, ravni vitaminov A, D, E in K ter beta karotena v normalnem območju. Proizvajalec kljub temu priporoča, da bolniki na dieti za nadomestitev vitaminov uživajo veliko sadja in zelenjave, po potrebi tudi multivitaminске pripravke (25). Orlistat po vsej verjetnosti vpliva na zmanjšanje absorpcije nekaterih zdravil, kot so ciklosporin, levotiroksin, amiodaron, propafenon, antagonisti vitamina K, antikonvulzivi in protiretrovirusne učinkovine (20).

Oktreotid zavira izločanje holecistokinina, pankreatičnega soka in žolčnih kislin (2, 26). Tako pri nekaterih bolnikih vpliva na absorpcijo maščob iz hrane. Opazali so tudi znižane ravni vitamina B₁₂ (26).

Diareja in steatoreja sta pogosta neželena učinka oktreotida. Pride lahko do zastoja žolča in nastanka žolčnih kamnov, zelo redko pa tudi do akutnega pankreatitisa (26). Med zdravili oktreotid lahko zmanjša absorpcijo ciklosporina iz črevesja; ta je namreč odvisna tudi od prisotnosti žolčnih kislin (20, 26).

INHIBICIJA DISAHARIDAZ

Pri številnih zdravilih lahko pride do pomanjkanja oziroma zmanjšane aktivnosti intestinalnih disaharidaz (2). Laktozno intoleranco lahko sprožijo **citostatiki** (npr. pri zdravljenju s 5-fluorouracilom se ta razvije pri 10 % bolnikov), **tetraciklini**, **kloramfenikol**, **kolhicin** in uživanje **alkohola** (22, 27).

INHIBICIJA ENCIMOV, VPLETENIH V METABOLIZEM FOLNE KISLINE

V prehrani se folati nahajajo v obliki poliglutamatov. Ti se morajo za absorpcijo v tankem črevesu s pomočjo encimov pretvoriti v monoglutamatno obliko. Absorpcija folatov poteka preko različnih prenašalcev. Sama folna kislina (na voljo v obliki zdravil in prehranskih dopolnil) se absorbira dvakrat bolje kot folati (28). Folna kislina je ključnega pomena za hitro obnavljanje epiteljskih celic tankega črevesa (4, 22).

Peroralni kontraceptivi inhibirajo folatno konjugazo, ki je odgovorna za intraluminalno dekonjugacijo folatov iz poliglutamatne v monoglutamatno obliko (2, 29). **Alkohol**, zlasti pri kroničnem uživanju, zavira intraluminalno karboksipeptidazo, ki opravlja podobno funkcijo (18, 22, 29, 30). Pomanjkanje folne kisline ob dolgotrajnem uživanju alkohola spodbuja izločanje vode in natrija (4, 22).

INHIBICIJA TRANSPORTNIH SISTEMOV PREKO CELIČNE MEMBRANE INTESTINALNIH CELIC

Transport folne kisline:

Sulfasalazin zavira transmembranski prenos folatov (22). Natančni mehanizem ni znan (20). Sulfasala-

zin se je izkazal za močnega inhibitorja prenašalca za reducirano obliko folata, kar je verjetno eden od vzrokov za interakcijo (31). Med zdravili sulfasalazin zavira absorpcijo digoksina (32).

Pirimetamin, **trimetoprim**, **metotreksat** in **triamteren** lahko zavirajo aktivnost dihidrofolat reduktaze in absorpcijo folatov (22). Posledično lahko pride do histooških poškodb sluznice tankega črevesa (3, 22). Tudi **sulfonamidi** kompetitivno zavirajo pretvorbo folne kisline v dihidrofolno kislino. Mehanizem zaviranja transporta folne kisline preko celične membrane ni popolnoma pojasnjen (2, 33).

Nekateri antikonvulzivi se vpletajo v metabolizem in transport folne kisline (3). **Karbamazepin** in **fenitoin** zavirata absorpcijo folatov v tankem črevesu (2). Fenitoin lahko zmanjša tudi absorpcijo kalcija preko okvare metabolizma vitamina D, od katerega je odvisen aktivni transportni mehanizem kalcija v tankem črevesu (2, 18, 34).

Metformin lahko zavre absorpcijo glukoze, pa tudi folatov in vitamina B₁₂. Slednji se absorbira v obliki kompleksa »intrinzični faktor-kobalamin« s pomočjo ilealnega, od kalcija odvisnega receptorja. Metformin po vsej verjetnosti preprečuje vezavo kalcija na ta receptor (2, 3, 35). Absorpcijo glukoze zavira z vplivom na encimsko aktivnost oligo- in disaharidaz na krtačastem robu enterocitov zgornjega dela tankega črevesa (2, 36).

INHIBICIJA P-GLIKOPROTEINA

Za absorpcijo nekaterih zdravil je pomembna interakcija na nivoju prenašalca P-glikoproteina, ki učinkovine, že absorbirane preko membrane enterocitov, vrača nazaj v lumen črevesa. Inhibitorji P-glikoproteina (npr. verapamil, diltiazem, amiodaron, ciklosporin, makrolidni antibiotiki, ketokonazol, itrakonazol) lahko tako povečajo biološko uporabnost nekaterih učinkovin – substratov P-glikoproteina, npr. digoksina, loperamida, rifampicina, takrolimusa itd. (12, 20).

POŠKODBA ČREVESNE SLUZNICA

Z zdravili povzročene enteropatije v nekaterih primerih spreminjajo strukturo in delovanje sluznice tankega črevesa in povzročajo celiakiji podobne spremembe, drisko in malabsorpcijo hranil (37). Na neželeni učinek zdravil bi bilo potrebno pomisliti pri vseh bolnikih ob sumu na celiakijo s serološko negativno enteropatijo (22, 38).

Nesteroidna protivnetna zdravila v primeru pojava enteropatije izkazujejo duodenalno histopatologijo, skoraj identično celiakiji (22, 38). Možna mehanizma nastanka sta dva: neposredna toksičnost učinkovin ali metabolitov in preobčutljivostne reakcije. Pri hudih razjedah sluznice pride do izgube beljakovin. Če je prizadet ileum, se pojavi driska in pomanjkanje vitamina B₁₂. Najhujše okvare povzroča sulindak, ki v Sloveniji sicer ni na voljo; pogosto je omenjen tudi indometacin (39).

Kratkotrajno jemanje visokih odmerkov **kolhicina** (npr. 2–4 mg dnevno) lahko privede do driske in malabsorpcije hranil - ogljikovih hidratov, možna je tudi malabsorpcija maščob in steatoreja (4, 40). Do malabsorpcije maščob pride zaradi motene sekrecije hilomikronov iz intestinalnih celic (4). Pride lahko do hude atrofije črevesnih resic in klinične enteropatije (38). Zaradi spremenjene funkcije sluznice ileuma in okvare receptorjev za absorpcijo kompleksa »intrinzični faktor-kobalamin« se lahko pojavi tudi reverzibilna malabsorpcija vitamina B₁₂ (5, 42). Že pri jemanju nižjih odmerkov lahko pride do okvarjene sinteze mukoznih encimov. Znano je zmanjšanje aktivnosti jejunalnih disaharidaz (42). Kolhicin je substrat P-glikoproteina, zato je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju inhibitorjev P-glikoproteina (43).

Do podobnih morfoloških sprememb sluznice kot pri kolhicinu lahko pride tudi pri intravenski uporabi vinka alkaloidov - **vinkristina** in **vinblastina** (22).

Olmesartan (v obliki medoksomilolmesartanata) lahko povzroči celiakiji podobno enteropatijo. Pojavi

se malabsorpcija, kronična diareja, steatoreja in izguba telesne mase. Ob biopsiji je vidna atrofija črevesnih resic (z ali brez intraepitelijske limfocitoze) in vnetje lamine propriae. Pojavi se lahko tudi povečano odlaganje kolagena. Ameriška agencija za hrano in zdravila je leta 2013 izdala varnostno obvestilo glede olmesartana (38, 44). Ni pa še razjasnjeno, ali gre izključno za neželeni učinek olmesartana ali se ta lahko pojavi pri drugih antagonistih receptorjev angiotenzina II. Obstajajo poročila vsaj 3 primerov celiakiji podobne enteropatije po telmisartanu in posamezni poročili enteropatije po valsartanu in irbesartanu. Gre sicer za redek, vendar potencialno življenjsko-ogrožajoč neželeni učinek (44–47).

Azatioprin povzroča enteropatijo tankega črevesja z atrofijo črevesnih resic, ki je ob prekinitvi jemanja zdravila reverzibilna (38). Povzroči lahko kronično drisko in generalizirano malabsorpcijo (5, 22).

Pri zdravljenju z **mofetilmikofenolat** so poročali o povišani incidenci neželenih učinkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed, krvavitvami in perforacijami črevesa (49). Mofetilmikofenolat je povezan s spremembami kripta in črevesnih resic ter opaznim vnetjem lamine propriae. Povzroči lahko tudi apoptozo epitelijskih celic, podobno bolezni presadka proti gostitelju (38). Spremembe sluznice so ob prekinitvi zdravljenja reverzibilne (22). Na nivoju interakcij z drugimi zdravili je potrebna previdnost pri prehodu iz kombiniranega zdravljenja z drugimi imunosupresivi, ki ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin), na druge imunosupresive, ki takega učinka nimajo (npr. sirolimus, belatacept), ali obratno, saj se lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini (49).

Citostatiki, npr. **5-fluorouracil**, povzročajo od blažjih, fokalnih do resnejših difuznih morfoloških sprememb sluznice. **Metotreksat** zavira mitotično aktivnost v kriptah in povzroči tanjšanje črevesnih resic (38). Sočasno zdravljenje s kombinacijo različnih citostatikov povzroča obsežnejše spremembe kot monoterapije (22). Driska (z ali brez steatoreje) ob zdravljenju s citostatiki je pogosto posledica malab-

sorpcije žolčnih kislin, ogljikovih hidratov in/ali prostih maščobnih kislin. Klinične izkušnje kažejo, da se pri citostatikih neželeni gastrointestinalni simptomi med drugim pojavljajo zaradi malabsorpcije žolčnih kislin, SIBO in insuficience pankreasa (27).

Metildopa lahko povzroči reverzibilne histološke spremembe sluznice tankega črevesa z zmerno atrofijo vilusov vnetno infiltracijo sluznice in podsluznice ter nastanek granulomov (50). Pojavi se lahko generalizirana malabsorpcija z znižanimi serumskimi vrednostmi kalcija, magnezija, kalija, folatov in železa, vitamina B₁₂, drisko in hujšanjem (3, 50). Železovi pripravki lahko zavirajo absorpcijo metildope (20).

Blokada citotoksičnega T limfocitnega antigena 4 z **ipilimumabom** lahko sproži difuzno vnetje, podobno kronični vnetni črevesni bolezni. Tudi protitelesa proti receptorjem programirane celične smrti 1 (nivolumab, pembrolizumab) lahko, čeprav manj pogosto, povzročajo imunske pogojene gastrointestinalne neželene učinke. Opisan je tudi klinični primer pojava simptomov predhodno nediagnosticirane celiakije po zdravljenju z ipilimumabom (51). Enterokolitis pa se najpogosteje pojavi pri zdravljenju s kombinacijo obeh skupin protiteles. Pri 25 % bolnikov, ki se zdravijo s to kombinacijo, pride do težkih primerov, ki zahtevajo prekinitev zdravljenja (52). Po nekaterih podatkih se zaradi povečanega tveganja za pojav kolitisa z inhibitorji imunskih stikal odsvetuje sočasna uporaba NSAID (53).

Pri visokih odmerkih **para-aminosalicilne kisline** lahko pride do pojava steatoreje, subklinične malabsorpcije vitamina B₁₂ in folatov. Poročali so tudi o primeru hude driske in steatoreje s hipoholesterolemijo in znižanjem serumske koncentracije folne kisline (2, 3, 54). Proizvajalec zdravila navaja malabsorpcijski sindrom kot redek neželeni učinek zdravila, ki pa se običajno ne odrazi z vsemi kliničnimi znaki (55). Mehanizem malabsorpcije ni znan (2). Para-aminosalicilna kislina lahko zmanjša absorpcijo digoksina. Difenhidramin pa lahko

zmanjša absorpcijo para-aminosalicilne kisline, zato je sočasna uporaba odsvetovana (55).

Alkohol ima neposredni toksični učinek na sluznico. Običajno povzroči fokalne vnetne procese v sluznici dvanajstnika (22). Pojavijo se lahko strukturne in morfološke spremembe, spremembe v celičnem metabolizmu, inhibicija absorpcije vode in natrija ter spremenjena motiliteta tankega črevesa (4). Alkohol lahko malabsorpcijo povzroča tudi preko eksokrine insuficience pankreasa (2). Pri kroničnem uživanju se lahko pojavi pomanjkanje folne kisline (22). Vpliv na absorpcijo hranil se lahko pri akutni in kronični rabi alkohola razlikuje, odvisen je tudi od prehranskega statusa bolnika. Alkohol na absorpcijo zdravil običajno ne vpliva zaviralno, lahko celo pospešuje njihovo absorpcijo. Inhibira le absorpcijo tistih snovi, ki zahtevajo aktivni transport preko celične membrane, večina zdravil pa se v črevesu absorbira pasivno (4). V posameznih primerih pride do zmanjšanja absorpcije tiamina in pospešene absorpcije železa v obliki Fe³⁺ (22). Previdnost je potrebna pri sočasnem jemanju zdravil v farmacevtskih oblikah s prirejenim sproščanjem, saj alkohol lahko spremeni profil sproščanja učinkovine iz teh oblik in s tem vpliva tudi na hitrost absorpcije (4).

VPLIV ZDRAVIL NA BOLEZNI, POVEZANE Z MALABSORBCIJO

Zdravila lahko na malabsorpcijo vplivajo tudi posredno preko vpliva na druge bolezni. Predstavljene so le nekatere najpomembnejše povezave.

• **Sindrom bakterijske razrasti tankega črevesa:**

Pri pomanjkanju želodčne kisline ali motnjah peristaltike tankega črevesa se bakterije lahko razrastejo v zgornjem delu tankega črevesa. SIBO je pogost, a podcenjen vzrok malabsorpcije in kronične driske (2). Povzroča lahko malabsorpcijo ogljikovih hidratov, proteinov in maščob (38). Zaradi bakterijske dekonjugacije žolčnih kislin in posledičnega pomanjkanja intraluminalnih konjugiranih žolčnih kislin se

pojavi steatoreja. Bakterijska poraba mikro- in makrohranil dodatno lahko vpliva na pomanjkanje lipidotopnih vitaminov (A, D, E, K), vitamina B₁₂, železa, serumskih žolčnih kislin, folatov in albumina (7, 13). Bakterije lahko poškodujejo enterocite in sprožijo vnetje z izgubo beljakovin preko črevesne sluznice. Zaradi okvare disaharidaz se lahko pojavi laktozna intoleranca (2). Na pojav SIBO lahko vplivajo zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, kot tudi zdravila, ki zavirajo motiliteto prebavnega trakta (2, 5, 13).

- **Vnetne črevesne bolezni:**

Malabsorpcijo povzročajo tudi vnetna stanja črevesa. Tako lahko sklepamo, da na malabsorpcijo vplivajo tudi zdravila, ki poslabšujejo vnetne črevesne bolezni, predvsem Crohnovo bolezen. Primeri takšnih zdravil so NSAID, peroralni kontraceptivi in med novjšimi zdravili inhibitorji imunskih stikal (38, 52).

- **Bolezni jeter**

Pri hepatobiliarnih boleznih, zlasti ob zastoju žolča (holestazi), lahko pride do pomanjkanja žolčnih soli v črevesju, kar vpliva na malabsorpcijo maščob (2). Intrahepatalno ali ekstrahepatalno holestazo lahko povzročijo številna zdravila, kot so nekateri antibiotiki (amoksicilin s klavulansko kislino, makrolidni antibiotiki), nesteroidna protivnetna zdravila, tiazidni diuretiki, peroralni antidiabetiki (metformin, glibenklamid), statini, oktreatid itd (26, 56). Tudi alkohol, zlasti pri kroničnem uživanju, povzroča zmanjšano izločanje žolčnih soli (4, 22).

- **Bolezni trebušne slinavke**

Pomanjkanje ali odsotnost pankreatičnih encimov ob kroničnem pankreatitisu ali po akutnem nekrozantnem pankreatitisu je lahko vzrok malabsorpcije (57). O pojavu akutnega pankreatitisa so poročali pri več kot 100 zdravilih, največkrat je šlo za poročila o posamičnem primeru neželenega učinka (58). Najpogosteje so o pojavu pankreatitisa poročali pri statinih, zaviralcih angiotenzinske konvertaze, diu-

retikih Henleyjeve zanke in tiazidnih diuretikih, peroralnih kontraceptivih in hormonskem nadomestnem zdravljenju, visoko aktivno protiretrovirusnem zdravljenju, peroralnih antidiabetikih in valprojski kislini (59). Tudi ob uživanju alkohola je eden izmed mehanizmov malabsorpcije eksokrina insuficienca pankreasa (4, 22). O neposredni povezavi z zdravili povzročene akutnega pankreatitisa in malabsorpcije nismo našli podatkov.

ZAKLJUČEK

Malabsorpcija zaradi zdravil je morda podcenjen pojav. Inhibitorji protonske črpalke, holestiramin, nesteroidna protivnetna zdravila, kolhicin, orlistat, oktreatid, nekateri imunosupresivi, citostatiki in peroralni antidiabetiki so le nekatera izmed pogostejših zdravil, ki lahko povzročijo malabsorpcijo. Za oceno morebitnih vplivov pri posameznem bolniku je ob sumu na malabsorpcijo potreben tudi natančen pregled zgodovine zdravljenja z zdravili. Mehanizmi malabsorpcije zaradi zdravil so raznoliki in v praksi največkrat prepleteni. Zdravila torej lahko delujejo po več mehanizmih hkrati oziroma so mehanizmi med seboj vzročno-posledično povezani. Pomembni so tudi posredni vplivi zdravil na malabsorpcijo preko drugih bolezni. Za zagotovitev varnosti in učinkovitosti zdravil pa moramo biti pozorni tudi na nekatere interakcije na nivoju absorpcije med zdravili.

Literatura

1. Mason JB, Milovic V. Clinical features and diagnosis of malabsorption. 2017. Dosegljivo na: www.uptodate.com © 2018 Wolters Kluwer. UpToDate, Inc.
2. Markovič S. Malabsorpcijski sindrom. V: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M: *Interna medicina*. 4. izd. Ljubljana: Littera Picta, 2011: 569–79.
3. Drugs and nutrition - Drug interactions in the gastrointestinal tract. V: Eastwood M. *Principles of Human Nutrition*. 2. izd. Jon Wiley & Sons; Blackwell Publishing: Ch. 21.
4. Green PH, Tall AR. Drugs, alcohol and malabsorption. *Am J Med* 1979; 67 (6): 1066–76.
5. Högenauer C, Hammer HF. Maldigestion and malabsorption. V: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ: *Sleisinger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease*. 10. izd. Elsevier Health Sciences, 2015.: 1735–1768.
6. Johnson DA. Nutritional consequences of long-term acid suppression; are they clinically important? *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32 (2): 136–40.
7. Keller J, Layer P. The Pathophysiology of Malabsorption. *Viszeralmedizin* 2014; 30 (3): 150–154.
8. Tetsuhide I, Jensen RT. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12 (6): 448–457.
9. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology* 2017; 152 (4): 821–829.
10. Sipponen P, Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? *Scand J Gastroenterol* 2010; 45 (2): 133–8.
11. Markovič S. Diareja. V: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M: *Interna medicina*. 4. izd. Ljubljana: Littera Picta, 2011: 26–32.
12. Lee A, Stockley IH. Drug interactions. V: Walker R, Whittlesea C: *Clinical pharmacy and Therapeutics*. 4. izd. Elsevier Limited 2007: 40–50.
13. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth - prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38 (7): 674–88.
14. SmPC Dulcolax 5 mg obložene tablete; Datum zadnje revizije: 19.12.2016.
15. SmPC Laksan zrnca; Datum zadnje revizije: 30.12.2014.
16. Drugs in the treatment of gastrointestinal disorders. V: Lancaster R: *Pharmacology in clinical practice*. London, William Heinemann Medical Books Ltd 1980: 377–391.
17. Lin D, Stave C, Gerson LB. Effect of Opioids on the Gastrointestinal Tract: A Systematic Review. *AGA abstracts: S-914* [dosegljivo na: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(13\)63411-3/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(13)63411-3/pdf)]
18. Markovič S. Bolezni tankega črevesa – Funkcije tankega črevesa. V: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M: *Interna medicina*. 4. izd. Ljubljana: Littera Picta, 2011: 564–9.
19. SmPC Questran 4 g/vrečko, prašek za peroralno suspenzijo; Datum zadnje revizije: 01.2018.
20. www.lexi.com © 2018 Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.
21. SmPC Folacin 5 mg tablete; Datum zadnje revizije: 11.7.2012.
22. Freeman HJ. Drug-induced Sprue-like Intestinal Disease. *International Journal of Celiac Disease* 2014; 2 (2): 49–53.
23. Gennari C. Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass. *Br J Rheumatol* 1993;32 (Suppl 2): 11–4.
24. SmPC Glocobay 50 mg tablete; 100 mg tablete; Datum zadnje revizije: 21.4.2017.
25. SmPC Xenical 120 mg trde kapsule; Datum zadnje revizije: 15.5.2017.
26. SmPC Sandostatin LAR 10 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje; Datum zadnje revizije: 30.6.2015.
27. Andreyev HJN, Davidson SE, Gillespie C, et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut* 2012; 61 (2): 179–192.
28. Milman N. Intestinal absorption of folic acid - new physiologic & molecular aspects. *Indian J Med Res* 2012; 136 (5): 725–728.
29. Reisenauer AM, Halsted CH, Jacobs LR, Wolfe BM. Human intestinal folate conjugase: adaptation after jejunoileal bypass. *Am J Clin Nutr* 1985; 42 (4): 660–5.
30. Melse-Boonstra A, Lievers KJ, Blom HJ, Verhoef P. Bioavailability of polyglutamyl folic acid relative to that of monoglutamyl folic acid in subjects with different genotypes of the glutamate carboxypeptidase II gene. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (3): 700–4.
31. Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans R, et al. Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (7): 2130–9.
32. SmPC Sulfasalazin Krka 500 mg filmsko obložene tablete; 500 mg gastrorezistentne tablete; Datum zadnje revizije: 16.5.2012.
33. SmPC Primotren 80 mg/400 mg tablete; Datum zadnje revizije: 23.1.2014.
34. Absorption and distribution of drugs. V: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower Rj. *Rang and Dale's Pharmacology*. 6. izd. Elsevier Limited 2007: 98–112.
35. Ahmed MA. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? *J Pharm Pharm Sci* 2016; 19 (3): 382–398.
36. Berchtold P, Dahlqvist A, Gustafson A, Asp NG. Effects of a Biguanide (Metformin) on Vitamin B12 and Folic Acid Absorption and Intestinal Enzyme Activities. *Scand J Gastroenterol*. 1971; 6 (8): 751–4.
37. SmPC Belara 0,03 mg/2 mg filmsko obložene tablete; Datum zadnje revizije: 20.10.2017.
38. Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8 (8): e114.
39. Markovič S. Enteropatija zaradi nesteroidnih antirevmatikov. V: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M: *Interna medicina*. 4. izd. Ljubljana: Littera Picta, 2011: 580–1.

40. Wehrmann T. Drug-induced malabsorption. V: Guslandi M, Braga PC. Drug-Induced Injury to the Digestive System. 1993, Springer-Verlag: 89–109.
41. Webb DI, Chodos RB, Mahar CQ, Faloon WW. Mechanism of Vitamin B12 Malabsorption in Patients Receiving Colchicine. *N Engl J Med* 1968; 279: 845–850.
42. Fradkin A, Yahav J, Zemer D, Jonas A. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci* 1995; 31 (10): 616–20.
43. SmPC Colchicine 500 mikrogramov tablete; Datum zadnje revizije: 7.6.2017
44. Negro A, De Marco L, Cesario V, Santi R, Boni MC, Zanelli M. A Case of Moderate Sprue-Like Enteropathy Associated With Telmisartan. *J Clin Med Res* 2017; 9 (12): 1022–1025.
45. Cyrany J, Vasatko T, Machac J, Nova M, Szanyi J, Kopacova M. Letter: telmisartan-associated enteropathy - is there any class effect? *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (5): 569–70.
46. Negro A; Mandavdhare HS, Sharma V, Prasad KK, Kumar A, Rathi M, Rana SS. Telmisartan-induced sprue-like enteropathy: a case report and a review of patients using non-olmesartan angiotensin receptor blockers. *Intest Res* 2017; 15 (3): 419–421.
47. Herman ML, Rubio-Tapia A, Wu TT, Murray JA. A Case of Severe Sprue-Like Enteropathy Associated With Valsartan. *ACG Case Rep J* 2015; 2 (2): 92–94.
48. Cyrany J, Vasatko T, Machac J, Nova M, Szanyi J, Kopacova M. Letter: telmisartan-associated enteropathy - is there any class effect? *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40 (5): 569–70.
49. SmPC Myfenax 250 mg trde kapsule; Datum zadnje revizije: 27.5.2016.
50. Shneerson JM, Gazzard BG. Reversible malabsorption caused by methyl dopa. *Br Med J* 1977; 2 (6100): 1456–7.
51. Gentile NM, D'Souza A, Fujii LL, Wu TT, Murray JA. Association between ipilimumab and celiac disease. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (4): 414–7.
52. Carbonnel F, Soularue E, Coutzac C, Chaput N, Mateus C, Lepage P, Robert C. Inflammatory bowel disease and cancer response due to anti-CTLA-4: is it in the flora? *Semin Immunopathol* 2017; 39 (3): 327–331.
53. Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19 (1): 3.
54. Longstreth GF, Newcomer AD, Westbrook PR. Para-aminosalicylic acid-induced malabsorption. *Am J Dig Dis* 1972; 17 (8): 731–4.
55. SmPC Granupas 4 g gastrorezistentna zrnca; Datum zadnje revizije: 7.6.2017.
56. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug induced cholestasis. *Hepatology* 2011; 53 (4): 1377–87.
57. Hackert T, Schütte K, Malferteiner P. The Pancreas: Causes for Malabsorption. *Viszeralmedizin*. 2014; 30 (3): 190–197.
58. Lee SC, Dalia SM. Drug-induced chronic pancreatitis. *Med Health R* 2012; 95 (1): 19–20.
59. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J* 2015 Spring; 15 (1): 45–51.