

MALABSORPCIJA KOT POSLEDICA JEMANJA ZDRAVIL

MALABSORPTION DUE TO USE OF MEDICATIONS

AVTOR / AUTHOR:

Matej Dobravc Verbič, mag. farm., spec.

*Center za klinično toksikologijo in farmakologijo,
Interna klinika, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana
Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matej.dobravcverbic@kclj.si

1 UVOD

Malabsorpcija ali okvarjena absorpcija hranil zajema različne snovi, od maščob, proteinov in ogljikovih hidratov, do vitaminov, makro- in mikroelementov. V preglednem članku so obravnavani primeri zdravil, za katera je znano, da lahko povzročajo malabsorpcijo po različnih mehanizmih. Ti vključujejo vplive na pH v prebavnem traktu, motiliteto, delovanje encimov in transportne sisteme intestinalnih celic, neposredne poškodbe črevesne sluznice in vplive na druge bolezni.

POVZETEK

Malabsorpcija ali okvarjena absorpcija hranil je že dolgo poznan pojav, relativno malo pa je znanega o malabsorpciji kot posledici jemanja zdravil. Do malabsorpcije zaradi zdravil lahko pride po različnih mehanizmih, kot so: vezava žolčnih kislin, zaviranje aktivnosti encimov v prebavnem traktu, neposreden toksični učinek na sluznico tankega črevesa in vpliv na fizikalno-kemijske lastnosti snovi v lumnu črevesa. Med zdravili, ki pogosteje povzročajo ali vplivajo na malabsorpcijo, so:olestiramin, nekateri peroralni antidiabetiki, imunosupresivi in citostatiki, zaviralci imunskih stikal, zaviralci protonske črpalke, nesteroidna protivnetna zdravila, kolhicin, orlistat in oktreatid. Pogosto spregledani pa so morda posredni vplivi zdravil preko drugih bolezni, ki povzročajo malabsorpcijo. Pri obravnavi malabsorpcije je zato potreben natančen pregled zdravil, ki jih prejema bolnik. Do pomembnih interakcij na nivoju absorpcije lahko prihaja tudi med zdravili. Tem se pri nekaterih zdravilih izognemo že z ločitvijo odmerkov zdravil za nekaj ur, npr. priolestiraminu, kalcijevih pripravkih ali kontaktnih odvajalih.

KLJUČNE BESEDE:

malabsorpcija, neželeni učinki, zdravila, vezava žolčnih kislin, zaviranje aktivnosti encimov

ABSTRACT

Malabsorption or impaired absorption of nutrients is a well-known phenomenon, however, data on drug-induced malabsorption are relatively scarce. Drugs can cause malabsorption through various mechanisms, such as binding of bile acids, enzyme inhibition, direct toxic effects on the intestinal mucosa or changing physico-chemical properties of other substances in the intestinal lumen. Among drugs known to have the potential to cause or influence malabsorption are cholestyramine, certain antihyperglycaemic, immunosuppressive and chemotherapy agents, immune checkpoint inhibitors, proton-pump inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, orlistat and octreotide. Perhaps often disregarded are indirect effects on other conditions that may provoke malabsorption. When assessing malabsorption, a detailed patient drug history is necessary. Important



drug-drug interactions can occur on the level of absorption. These interactions can in some cases be avoided by separating the doses of implicated drugs for several hours. Cholestyramine, calcium salts or irritant laxatives are examples of such drugs.

KEY WORDS:

malabsorption syndrome, adverse drug reactions, drugs, bile acid binding, enzyme inhibition

ALI STE VEDELI?

- Metformin z vplivom na encimsko aktivnost oligo- in disaharidaz zavira absorpcijo glukoze, vpliva pa lahko tudi na absorpcijo folatov in vitamina B₁₂.
- Antagonisti receptorjev angiotenzina II lahko povzročijo celiakiji podobno enteropatijo. Pojavijo se malabsorpcija, kronična diareja, steatoreja in izguba telesne mase.
- Na malabsorpcijo vplivajo zdravila, ki poslabšujejo vnetne črevesne bolezni, predvsem Crohnovo bolezen. Primeri takšnih zdravil so NSAID, peroralni kontraceptivi in ipilimumab.
- Mnoga zdravila lahko sprožijo pomanjkanje ali zmanjšano aktivnost intestinalnih disaharidaz. Do laktozne intolerance lahko pride zaradi driske ob prejemanju nekaterih citostatikov, npr. 5 fluorouracila, in zaviralcev tirozin kinaze ali zaradi zmanjšanja aktivnosti disaharidaz ob jemanju tetraciklinov, kloramfenikola in kolhicina.
- Pirimetamin, trimetoprim, metotreksat, triamteren, sulfonamidi, sulfasalazin, nekateri antiepileptiki in peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na metabolizem ali transport folne kisline v prebavnem traktu.

2 OPREDELITEV MALABSORPCIJE IN MEHANIZMOV VPLIVA ZDRAVIL

Malabsorpcija pomeni okvarjeno absorpcijo hranil. Pojavi se zaradi prirojenih ali pridobljenih motenj presnove v črevesju, transporta snovi iz lumna črevesja v epiteljske celice črevesne sluznice ali prehoda iz črevesne sluznice v kri oz. limfo (1). Znano je, da zdravila lahko povzročajo moteno presnovo hranilnih snovi ali njihov transport v epiteljske

celice sluznice. Do malabsorpcije zaradi jemanja zdravil pride ob vezavi ali obarjanju žolčnih kislin in fosfolipidov, zaviranju delovanja nekaterih encimov, neposrednem toksičnem učinku na sluznico tankega črevesa ter vplivu na fizikalno-kemijske lastnosti hranil, zdravil in drugih snovi (2). Pomembno vlogo igra tudi vpliv na pH vzdolž prebavnega trakta. Do klinično izražene malabsorpcije pogosteje pride pri odmerkih zdravil, ki presegajo običajne (3). Pogosto je spregledan posreden vpliv zdravil na malabsorpcijo preko drugih bolezni.

2.1 VPLIV NA pH V PREBAVNEM TRAKTU

pH v želodcu in vzdolž prebavnega trakta pomembno vpliva na presnovo in absorpcijo hranil. **Antacidi** dvigujejo pH želodca z nevtralizacijo želodčne kisline. V lumnu prebavnega trakta lahko vežejo določene spojine, kot so fosfat, železo in vitamin A, in s tem preprečujejo njihovo absorpcijo (1). Magnezij v antacidih lahko povzroči drisko. V lumnu črevesja lahko aluminijev hidroksid veže fosfat in zato zavira absorpcijo. Njegova dolgotrajna uporaba lahko pripelje do pomanjkanja fosforja in s tem povezanih zapletov (3). Hidrotalcit veže žolčne kisline, vendar ni znano, da bi ob tem povzročal malabsorpcijo. V izogib interakcijam na nivoju absorpcije je priporočena ločitev odmerkov antacidov in drugih zdravil vsaj za 2 uri (4).

Zaviralci protonske črpalke (PPI) in antagonisti receptorjev H₂ (H₂A) zavirajo samo izločanje želodčne kisline. Znano je, da zmanjšano izločanje želodčne kisline lahko povzroči manjše sproščanje vitamina B₁₂ iz hrane in zavira nastanek intrinzičnega faktorja v parietalnih celicah (5). Intrinzični faktor je potreben za absorpcijo vitamina B₁₂ v terminalnem delu ileuma (6). V nekaterih prospektivnih raziskavah je prišlo do klinično nepomembnega zmanjšanja serumske koncentracije vitamina B₁₂ ob jemanju PPI. Dolgotrajnejša terapija s PPI ali H₂A bi lahko bila povezana z majhnim znižanjem koncentracij vitamina B₁₂ (7). Železo se v prehrani nahaja pretežno v ne-hemski obliki (Fe³⁺), absorpcija v tankem črevesu pa poteka le v obliki Fe²⁺. Za to pretvorbo sta ključna želodčna kislina in vitamin C. Podatki raziskav o vplivu PPI na absorpcijo železa so si nasprotujoči, vendar vse več podatkov kaže na možnost večjega tveganja za pomanjkanje železa ob dolgotrajnem jemanju PPI. V dveh novejših raziskavah je bilo tovrstno tveganje večje pri redni dolgotrajni terapiji z višjimi odmerki PPI (7, 8). Absorpcija magnezija v črevesu poteka aktivno in pasivno in ni odvisna od pH. Obstajajo številna poročila o hipomagneziji ob jemanju PPI, vendar je bil v večini

primerov mogoč tudi vpliv drugih dejavnikov. Absorpcija magnezija je pomembno zmanjšana ob sočasni diuretični terapiji (5). Kalcij se v prehrani nahaja v obliki netopnih soli. Pod vplivom kislega pH želodca se pretvori v topno ionizirano obliko, v kateri se aktivno in pasivno absorbira vzdolž tankega črevesja (6). Rezultati raziskav vpliva jemanja PPI na absorpcijo kalcija niso enotni (9). Raziskave tipa »primer-kontrola« so pokazale šibko povezavo med dolgotrajnim jemanjem PPI in povečanim tveganjem za zlome kosti, tudi kot posledice zmanjšane absorpcije kalcija. Zanesljivih dokazov o vplivu kronične uporabe PPI na tveganje za osteoporozo ali povečano izgubo mineralne kostne gostote ni (10). Rutinsko spremljanje koncentracij vitamina B₁₂, železa, magnezija ali kalcija zaradi jemanja PPI ali H₂A se ne priporoča (9).

Spremembe pH vplivajo tudi na absorpcijo zdravil (npr. ketokonazol, itrakonazol, erlotinib). Jemanje PPI ali H₂A je v teh primerih odsvetovano. Če je sočasna uporaba neizogibna, se priporoča jemanje teh zdravil dve uri pred jemanjem PPI ali H₂A oziroma uživanje skupaj s kislom pijačo (pomarančni sok, gazirana pijača) (11, 12).

2.2 VPLIV NA MOTILITETO ČREVESJA

Kontaktna oz. stimulatívna odvajala (antrakinoni, bisakodil) spodbujajo peristaltiko in zbiranje vode in elektrolitov v kolonu. Na prebavo ali absorpcijo v tankem črevesu naj ne bi vplivali (13). Kljub temu lahko po nekaterih podatkih pride do malabsorpcije maščob in glukoze, hipokaliemije, hipomagneziemije ali do hipoalbuminemije zaradi izgube proteinov (3, 14). Dolgotrajno jemanje prevelikih odmerkov lahko povzroči kronično drisko. Zaradi možnega vpliva na absorpcijo drugih peroralnih zdravil se svetuje jemanje kontaktnih odvajal ločeno, vsaj pol do eno uro pred ali po jemanju drugih zdravil (13).

Opioidi, antiholinergiki in nekatera druga zdravila zavirajo motiliteto črevesja. To lahko vpliva na absorpcijo nekaterih drugih zdravil, npr. levodope, katere biološka uporabnost se ob sočasnem zdravljenju z biperidenom lahko zmanjša do 50 % (15).

2.3 VEZAVA ŽOLČNIH KISLIN

Žolčne kisline imajo z emulzifikacijo ključno vlogo pri absorpciji maščob in lipidotopnih vitaminov. Z maščobnimi kislinami, mono- in digliceridi tvorijo micelle, primerne za absorpcijo, ki poteka v jejunumu (1). Vežalci žolčnih kislin in soli lahko povzročijo malabsorpcijo maščob in lipidotopnih vitaminov s steatorejo (6).

Holestiramin je anionska izmenjevalna smola. Kot vezalec žolčnih kislin se uporablja pri hiperholesterolemiji, za blaženje srbečice pri holestazi in za lajšanje driske ob zmanjšani absorpciji žolčnih kislin, do katere pride pri Crohnovi bolezni, okužbi z virusom HIV, resekciji terminalnega ileuma ali ob primarni okvari absorpcije žolčnih kislin (3, 16). Holestiramin drisko učinkovito preprečuje, če še ni prišlo do steatoreje (16). V dnevnem odmerku > 24 g (kar ustreza 6 posamičnim odmerkom) pa holestiramin normalno absorpcijo maščob zavira in lahko celo poslabša obstoječo steatorejo, zlasti ob resekciji večjega dela ileuma (3, 16). Moti lahko absorpcijo lipidotopnih vitaminov, folne kisline in mnogih zdravil, zlasti mikofenolata, amiodarona, peroralnih kontraceptivov, diuretikov Henleyjeve zanke, tiazidov, nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), tetraciklinov, ščitničnih hormonov, digoksina, kortikosteroidov, metotreksata, ciklosporina in antagonistov vitamina K (16, 17). Da se interakcijam na nivoju absorpcije izognemo, je sočasno terapijo z zdravili priporočljivo jemati vsaj eno uro pred in 4 do 6 ur po holestiraminu (16).

2.4 KELACIJA UČINKOVIN

Tetraciklini, fluorokinoloni in bisfosfonati lahko kelirajo dvo- in trivalentne katione in tako zmanjšajo absorpcijo kalcija, železa, magnezija in aluminija (1, 17). Absorpcijo kalcija zavirajo tudi **glukokortikoidi** (18). V praksi so večkrat pomembnejše interakcije v obratni smeri, saj kalcij in drugi kationi prav tako zavirajo absorpcijo navedenih skupin zdravil (12). Kadar se uporabljajo za zdravljenje vnetnih črevesnih bolezni, npr. Crohnove bolezni ali kolagenske sprue, pa lahko posredno glukokortikoidi malabsorpcijo tudi zavirajo (1).

2.5 ZAVIRANJE AKTIVNOSTI ENCIMOV V TANKEM ČREVESJU

Ob zmanjšani aktivnosti ali pomanjkanju encimov je zavrta presnova v lumnu prebavnega trakta in s tem absorpcija hranil. Zaviranje aktivnosti encimov je lahko želeni ali neželeni učinek zdravil iz različnih skupin (1).

Akarboza je eden starejših peroralnih antidiabetikov, ki se danes redko uporablja. Na luminalni strani enterocitov zavira encim α -glukozidazo in zato upočasnjuje črevesno razgradnjo di-, oligo- in polisaharidov ter prehajanje glukoze iz črevesja v kri. Ob jemanju akarboze se je treba izogibati sočasni uporabi holestiramina, črevesnih adsorbentov in zdravil s prebavnimi encimi, saj ti lahko vplivajo na njeno delovanje (19).

Osnovni mehanizem delovanja **orlistata**, ki se uporablja za zdravljenje bolezenske debelosti, je zaviranje želodčnih in pankreatičnih lipaz v črevesju z vezavo na njihovo aktivno serinsko mesto (6, 20). S tem lahko povzroča steatorejo in malabsorpcijo lipidotopnih vitaminov. V kliničnih raziskavah je imela velika večina bolnikov, ki so do 4 leta prejeli orlistat, ravni lipidotopnih vitaminov in beta karotena v normalnem območju. Ne glede na to proizvajalec ob jemanju orlistata priporoča uživanje več sadja in zelenjave ali po potrebi multivitaminov pripravkov. Proizvajalec navaja tudi možnost zmanjšanja absorpcije jodovih soli in posledičnega hipotiroidizma, vendar mehanizem ni potrjen (20). Orlistat lahko vpliva na zmanjšanje absorpcije nekaterih zdravil, kot so ciklosporin, levotiroksin, amiodaron, propafenon, antagonisti vitamina K, antikonvulzivi in protiretrovirusne učinkovine. Sočasna uporaba se zato odsvetuje oziroma se priporoča dodaten nadzor bolnikov (17, 20).

Oktreotid je sintetični analog somatostatina. Med drugim zavira izločanje holecistokinina, pankreatičnega soka in žolčnih kislin, s čimer lahko vpliva na absorpcijo maščob (1). Proizvajalec navaja tudi možnost znižanja in priporoča spremljanje nivoja vitamina B₁₂. Oktreotid pogosto povzroča drisko in steatorejo, pride lahko do zastoja žolča in nastanka žolčnih kamnov ter do akutnega pankreatitisa. Zmanjša lahko absorpcijo ciklosporina iz črevesja, ki je odvisna od prisotnosti žolčnih kislin (17). Po drugi strani se oktreotid uporablja pri zdravljenju neuroendokrinih tumorjev, ki sami lahko povzročajo malabsorpcijo (1).

Mnoga zdravila lahko sprožijo pomanjkanje ali zmanjšano aktivnost intestinalnih disaharidaz (1). Do laktozne intolerance lahko pride zaradi driske ob prejetanju nekaterih **citostatikov** (med zdravljenjem s 5-fluorouracilom pri 10 % bolnikov) in **zaviralcev tirozin kinaze** ali zaradi zmanjšanja aktivnosti disaharidaz ob jemanju **tetraciklinov, kloramfenikola** in **kolhicina** (21, 22).

Folati v prehrani se v veliki meri nahajajo v obliki poliglutamatov, ki se morajo za absorpcijo v tankem črevesu encimsko pretvoriti v monoglutamatno obliko. Absorpcija poteka s pomočjo različnih prenašalcev (23). Sama folna kislina se absorbira dvakrat bolje kot folati. Bistvena je za hitro obnovo epitelijskih celic tankega črevesa. Zaviranje absorpcije folne kisline lahko privede do histoloških poškodb sluznice tankega črevesa (3, 21).

Peroralni kontraceptivi po podatkih starejših raziskav zavirajo folatno konjugazo oz. karboksipeptidazo, ki je odgovorna za intraluminalno hidrolizo folatov (iz poliglutamatne v monoglutamatno obliko). V času raziskav so bile vsebnosti hormonov v tabletah sicer bistveno višje, zato težko

z gotovostjo ocenimo, ali kontraceptivi, ki so v uporabi danes, lahko zmanjšujejo vrednosti folatov (1, 24, 25).

Pirimetamin, trimetoprim, metotreksat in **triamteren** zavirajo aktivnost dihidrofolat reduktaze, hkrati zavirajo tudi samo absorpcijo folatov (2, 21). **Sulfonamidi** kompetitivno zavirajo pretvorbo folne kisline v dihidrofolno kislino. Kombinacije sulfametoksazol/trimetoprim ali sulfadiazin/pirimetamin torej na dveh mestih zavirajo pretvorbo folne kisline v aktivno obliko, s čimer sicer tudi dosežajo osnovno sinergistično protimikrobno delovanje (1, 26, 27). Kombinacija sulfametoksazola/trimetoprima je kontraindicirana pri anemiji, če je ta posledica pomanjkanja folatov (26). Ob prejetanju pirimetamina proizvajalec priporoča sočasno uporabo folinske kisline (27).

2.6 ZAVIRANJE TRANSPORTA PREKO CELIČNE MEMBRANE INTESTINALNIH CELIC

Sulfasalazin zavira transmembranski prenos folatov (17, 21). Eden od verjetnejših vzrokov je zaviranje prenašalca za reducirano obliko folata (28). Ni znano, da bi sulfasalazin deloval na dihidrofolat reduktazo na enak način kot sulfonamidni antibiotiki. Mehanizem zaviranja transporta folne kisline v celični membrani ob **pirimetaminu, trimetoprimu, metotreksatu** in **triamterenu** ni popolnoma pojasnjen (1, 26).

Nekateri **antiepileptiki** vplivajo na metabolizem in transport folne kisline (2). **Karbamazepin** in **fenitoin** zavirata absorpcijo folatov v tankem črevesu (1). Uživanje folne kisline pa lahko zmanjša antiepileptično delovanje fenitoina (29). Fenitoin lahko z okvaro metabolizma vitamina D zmanjšuje aktivni transport kalcija v tankem črevesu (1, 6).

Metformin z vplivom na encimsko aktivnost oligo- in disaharidaz na krtačastem robu enterocitov zgornjega dela tankega črevesa zavira absorpcijo glukoze, vpliva pa lahko tudi na absorpcijo folatov in vitamina B₁₂ (1). Slednji se absorbira v obliki kompleksa z intrinzičnim faktorjem s pomočjo od kalcija odvisnega receptorja v ileumu. Metformin po vsej verjetnosti preprečuje vezavo kalcija na ta receptor (1, 2, 30).

2.7 POŠKODBE ČREVESNE SLUZNICE

Zdravila v nekaterih primerih spreminjajo strukturo sluznice tankega črevesa in povzročajo celiakiji podobne spremembe, drisko in malabsorpcijo hranil. Okvare črevesne sluznice zaradi **NSAID** histopatološko zelo spominjajo na

celiakijo (22, 31). Možna mehanizma z NSAID povzročene enteropatije sta dva: neposredna toksičnost učinkovin ali metabolitov ter preobčutljivostne reakcije. Ob prizadetosti ileuma se pojavita driska in pomanjkanje vitamina B₁₂. Hude razjede sluznice povzročijo izgubo beljakovin (32).

Kolhicin v visokih odmerkih, npr. 2 do 4 mg dnevno, lahko privede do driske in malabsorpcije hranil, predvsem ogljikovih hidratov. Možna je tudi malabsorpcija maščob s steatorejo, ki se pojavi zaradi motene sekrecije hilomikronov iz intestinalnih celic (3). Pojavijo se lahko resnejše okvare črevesne sluznice (31). Zaradi okvare receptorjev za absorpcijo kompleksa »intrinzični faktor-kobalamin« v ileumu se lahko pojavi reverzibilna malabsorpcija vitamina B₁₂. Že pri jemanju nižjih odmerkov kolhicina pa je lahko zmanjšana sinteza ali aktivnost mukoznih encimov, npr. jejunalnih disaharidaz (33).

Antagonisti receptorjev angiotenzina II lahko povzročijo celiakiji podobno enteropatijo. Pojavijo se malabsorpcija, kronična diareja, steatoreja in izguba telesne mase. Daleč največ (preko 230) znanih tovrstnih primerov je ob jemanju **olmesartana** v obliki medoksomilolmesartanata, ki v Sloveniji ni na voljo. Ameriška Agencija za hrano in zdravila je leta 2013 izdala varnostno obvestilo glede olmesartana (31). Pri drugih antagonistih receptorjev angiotenzina II je ta neželeni učinek zelo redek, vendar potencialno življenjsko-ogrožajoč. Znanih je 5 primerov tovrstnih enteropatij ob telmisartanu, 4 ob irbesartanu, 3 ob valsartanu in 2 ob losartanu (34).

Azatioprin povzroča atrofijo črevesnih resic tankega črevesja. Ta je ob prekinitvi jemanja zdravila reverzibilna (31). Možen je pojav kronične driske z malabsorpcijo mikro- in makrohranil (21).

Mofetilmikofenolat je povezan z različnimi spremembami črevesne sluznice (npr. atrofija črevesnih resic), ki so ob prekinitvi zdravljenja reverzibilne (21, 31). Proizvajalec navaja redke primere razjed, krvavitev in perforacij črevesa. Potrebna je previdnost pri menjavi kombiniranih režimov zdravljenja z drugimi imunosupresivi. Nekateri (npr. ciklosporin) namreč ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline, drugi (npr. sirolimus, belatacept) pa tega učinka nimajo, zato se pri zamenjavi režima lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini (35).

Citostatiki, zlasti v režimih z več zdravili, lahko povzročajo obsežne morfološke spremembe sluznice tankega črevesa.

Vinkristin in **vinblastin** pri intravenski uporabi izkazujeta podobne morfološke spremembe sluznice kot kolhicin (21).

Metotreksat preprečuje mitotično aktivnost v kriptah in povzroča tanjšanje črevesnih resic (31). Driska ob zdravljenju s citostatiki (npr. **5-fluorouracil**, **irinotekan**) je po-

sledica malabsorpcije žolčnih kislin, ogljikovih hidratov in/ali prostih maščobnih kislin; pridružena je lahko steatoreja. Neželeni gastrointestinalni simptomi pri prejemanju citostatikov se med drugim pojavljajo zaradi malabsorpcije žolčnih kislin, sindroma bakterijske razrasti tankega črevesa (SIBO) in insuficience trebušne slinavke (22).

Ipilimumab lahko sproži difuzno vnetje, podobno kronični vnetni črevesni bolezni. Tudi ob zaviralcih drugih **imunskih stikal (nivolumab, pembrolizumab)** so opisani posamezni primeri pojava predhodno nediagnosticirane celiakije (36-38). Enterokolitis se najpogosteje pojavi pri zdravljenju s kombinacijo protiteles. Pri 25 % bolnikov, ki se zdravijo s kombinacijo nivolumab-ipilimumab, pride do hudih oblik vnetja, ki zahtevajo prekinitve zdravljenja (39). Zaradi večjega tveganja za pojav kolitisa nekateri odsvetujejo sočasno uporabo NSAID in ipilimumaba. Po drugi strani kortikosteroidi v 37 % primerov uspešno pozdravijo enterokolitis, povzročen z ipilimumabom (40).

Metildopa povzroča reverzibilne spremembe na sluznici tankega črevesa (41), zaradi katerih lahko pride do generalizirane malabsorpcije z znižanimi nivoji kalcija, magnezija, kalija, folatov železa in vitamina B₁₂ ter drisko in hujšanjem (2, 41). Sočasno jemanje železovih pripravkov lahko zavira absorpcijo metildope (17).

Para-aminosalicilna kislina lahko pri visokih odmerkih povzroča malabsorpcijo maščob s steatorejo in klinično nepomembno malabsorpcijo vitamina B₁₂ in folatov (1, 2). Proizvajalec zdravila navaja, da se malabsorpcijski sindrom zaradi jemanja para-aminosalicilne kisline kaže s steatorejo, spremembami vijug tankega črevesa, atrofijo črevesnih resic, hipoholesterolemijo ter zmanjšano absorpcijo D-kiloze in železa, z normalno absorpcijo trigliceridov. Ob tem dodaja, da se sindrom običajno ne odrazi z vsemi kliničnimi znaki (42).

2.8 VPLIV ZDRAVIL NA DRUGE BOLEZNI, KI POVZROČAJO MALABSORPCIJO

Sklepamo lahko, da na malabsorpcijo vplivajo zdravila, ki poslabšujejo **vnetne črevesne bolezni**, predvsem Crohnovo bolezen. Primeri takšnih zdravil so NSAID, peroralni kontraceptivi in ipilimumab (31, 39).

Pri pomanjkanju želodčne kisline ali motnjah peristaltike tankega črevesa se bakterije lahko razrastejo v zgornjem delu tankega črevesa. **SIBO** je pogost vzrok malabsorpcije ogljikovih hidratov, proteinov in maščob (1, 31). Zaradi bakterijske dekonjugacije žolčnih kislin in s tem pomanj-

kanja konjugiranih žolčnih kislin v lumnu črevesa se pojavi steatoreja, lahko tudi kronična driska. Ob večji porabi hranil s strani enterobakterij lahko pride do pomanjkanja lipidotopnih vitaminov (A, D, E, K), vitamina B₁₂, železa, serumskih žolčnih kislin, folatov in albumina (43). V primeru poškodb enterocitov z vnetjem pride do izgube beljakovin preko črevesne sluznice. Z okvaro disaharidaz se pojavi laktozna intoleranca. Teoretično lahko na SIBO vplivajo zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, ali zdravila, ki zavirajo motiliteto prebavnega trakta (1, 15, 43). Povezava med jemanjem PPI in SIBO ni nedvomno potrjena, dosedanje raziskave so pokazale nasprotujoče rezultate (1, 5, 44).

Pri **zastoju žolča** (holestazi) in nekaterih **jetrnih boleznih** lahko pride do pomanjkanja žolčnih soli v črevesju in posledične malabsorpcije maščob (1). Holestazo (intrahepatalno ali ekstrahepatalno) povzročajo nekateri antibiotiki (amoksicilin s klavulansko kislino, makrolidni antibiotiki), NSAID, tiazidni diuretiki, peroralni antidiabetiki (metformin, glibenklamid), statini, oktreatid itd. (45).

Vzrok malabsorpcije je lahko pomanjkanje ali odsotnost pankreatičnih encimov ob **pankreatitisu** (46). Pri več kot 100 zdravilih so poročali o pojavu akutnega pankreatitisa kot možnega neželenega učinka, največkrat je šlo za posamične primere (47). Ob **sladkorni bolezni** lahko pride do malabsorpcije maščob in žolčnih kislin s steatorejo. Ni pa dokazanih povezav med zdravili, ki povzročajo poslabšanje sladkorne bolezni (npr. glukokortikoidi, tiazidni diuretiki), oziroma pri katerih so poročali o pojavu pankreatitisa (statini, zaviralci angiotenzinske konvertaze itd.), in malabsorpcijo zaradi bolezni trebušne slinavke (48).

3 SKLEP

Malabsorpcija zaradi zdravil je morda podcenjen in premalokrat prepoznani pojav. Znano je, da PPI, holestiramin, NSAID, kolhicin, orlistat, oktreatid, nekateri imunosupresivi, citostatiki in peroralni antidiabetiki lahko po različnih mehanizmi povzročijo malabsorpcijo, ki je generalizirana ali pa omejena na posamezne elemente oz. hranila. Mehanizmi se v praksi pogosto prepletajo. Potrebna je tudi pozornost na posredne vplive zdravil na malabsorpcijo, povzročeno z drugimi boleznimi. Zato je pri obravnavi malabsorpcijskih sindromov pomemben tudi temeljit pregled zgodovine zdravljenja z zdravili.

4 LITERATURA

1. 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.
2. *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.
3. Green PH, Tall AR. *Drugs, alcohol and malabsorption*. *Am J Med*. 1979 Dec;67(6):1066-76.
4. SmPC Rutacid 500 mg žvečljive tablete; Datum zadnje revizije: 13.6.2012.
5. Elias E, Targownik LE. *The Clinician's Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events*. *Drugs* 2019 May;79(7):715-31.
6. 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.
7. 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 Dec;12(6):448-57.
8. Tran-Duy A, Connell NJ, Vannmolkot FH, Souverein PC et al. *Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study*. *J Intern Med*. 2019 Feb; 285(2):205-14.
9. Mohn ES, Kern HJ, Saltzman E, Mitmesser SH, McKay DL. *Evidence of Drug-Nutrient Interactions with Chronic Use of Commonly Prescribed Medications: An Update*. *Pharmaceutics*. 2018 Mar;10(1):E36.
10. Sipponen P, Härkönen M. *Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis?* *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(2):133-8.
11. SmPC Tarceva 150 mg filmsko obložene tablete; Datum zadnje revizije: 24.2.2019.
12. SmPC Ketokonazol HRA 200 mg tablete; Datum zadnje revizije: 10.1.2020.
13. SmPC Laksan zrnca; Datum zadnje revizije: 30.12.2014.
14. *Drugs in the treatment of gastrointestinal disorders*. V: Lancaster R: *Pharmacology in clinical practice*. London, William Heinemann Medical Books Ltd 1980: 377-91.
15. 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)].
16. SmPC Questran 4 g/vrečko, prašek za peroralno suspenzijo; Datum zadnje revizije: 01.2018.
17. www.lexi.com © 2018 Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.
18. Gennari C. *Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass*. *Br J Rheumatol*. 1993 May;32(Suppl 2):11-4.
19. SmPC Glucobay 50 mg tablete; 100 mg tablete; Datum zadnje revizije: 8.5.2018.
20. SmPC Xenical 120 mg trde kapsule; Datum zadnje revizije: 22.1.2019.
21. Freeman HJ. *Drug-induced Sprue-like Intestinal Disease*. *Int J Celiac Dis*. 2014 Jun;2(2):49-53.
22. 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 Feb;61(2):179-92.
23. Milman N. Intestinal absorption of folic acid - new physiologic & molecular aspects. *Indian J Med Res*. 2012 Nov;136(5):725-8.
 24. Reisenauer AM, Halsted CH, Jacobs LR, Wolfe BM. Human intestinal folate conjugase: adaptation after jejunoileal bypass. *Am J Clin Nutr*. 1985 Oct;42(4):660-5.
 25. Wilson SM, Bivins BN, Russell KA, Bailey LB. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ status. *Nutr Rev*. 2011 Oct;69(10):572-83.
 26. SmPC Primotren 80 mg/400 mg tablete; Datum zadnje revizije: 17.9.2018.
 27. SmPC Daraprim 25 mg tablete; Datum zadnje revizije: 17.2.2020.
 28. 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 Jul;50(7):2130-9.
 29. Phenytoin 100 mg filmsko obložene tablete; Datum zadnje revizije: 21.11.2018.
 30. Ahmed MA. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? *J Pharm Pharm Sci*. 2016 Jul-Sep;19(3):382-98.
 31. Kamboj AK, Oxentenko AS. Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017 Aug;8(8):e114.
 32. 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.
 33. Fradkin A, Yahav J, Zemer D, Jonas A. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*. 1995 Oct;31(10):616-20.
 34. Kamal A, Fain C, Park A, Wang P, Gonzalez-Velez E, Leffler DA, Hutfless SM. Angiotensin II receptor blockers and gastrointestinal adverse events of resembling sprue-like enteropathy: a systematic review. *Gastroenterol Rep*. 2019 Jun;7(3):162-7.
 35. SmPC Myfenax 250 mg trde kapsule; Datum zadnje revizije: 8.10.2018.
 36. Gentile NM, D'Souza A, Fujii LL, Wu TT, Murray JA. Association between ipilimumab and celiac disease. *Mayo Clin Proc*. 2013 Apr;88(4):414-7.
 37. Arnouk J, Mathew D, Nulton E, Rachakonda V. A Celiac Disease Phenotype After Checkpoint Inhibitor Exposure: An Example of Immune Dysregulation After Immunotherapy. *ACG Case Rep J*. 2019 Aug;6(8):e00158.
 38. Duval L, Habes S, Chatellier T, Guerzider P, Bossard C, Masliah C, et al. Nivolumab-induced celiac-like enteropathy in patient with metastatic renal cell carcinoma: Case report and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2019 Sep;7(9):1689-93.
 39. 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 Jan;39(3):327-31.
 40. Rajha E, Chaftari P, Kamal M, Maamari J, Chaftari C, Yeung SJ. Gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Gastroenterol Rep*. 2020 Feb;8(1):25-30.
 41. Shneerson JM, Gazzard BG. Reversible malabsorption caused by methyl dopa. *Br Med J*. 1977 Dec;2(6100):1456-7.
 42. SmPC Granupas 4 g gastrozistentna zrnca; Datum zadnje revizije: 4.10.2019.
 43. 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 Oct;38(7):674-88.
 44. Quigley EMM. The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jan;21(1):3.
 45. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug induced cholestasis. *Hepatology*. 2011 Apr;53(4):1377-87.
 46. Hackert T, Schütte K, Malfertheiner P. The Pancreas: Causes for Malabsorption. *Viszeralmedizin*. 2014 Jun;30(3):190-7.
 47. Lee SC, Dalia SM. Drug-induced chronic pancreatitis. *Med Health R I*. 2012 Jan;95(1):19-20.
 48. Shakil A, Church RJ, Rao SS. Gastrointestinal complications of diabetes. *Am Fam Physician*. 2008 Jun;77(12):1697-702.

