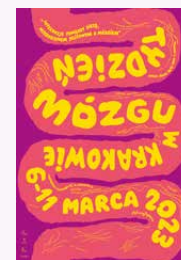


KLINICZNE ZNACZENIE ZWIĄZKU MIKROBIOTA – LEKI

The clinical significance of the microbiota–drug relationship



Doskonała
Nauka

Karolina Skonieczna-Żydecka, Beata Łoniewska (Szczecin)

Streszczenie

Farmakomikrobiomika jest nową, dynamicznie rozwijającą się dziedziną medycyny i nauk o zdrowiu. Enzymy bakterii współtworzących ekosystem jelitowy są przynajmniej częściowo odpowiedzialne za metabolizm ksenobiotyków (związków chemicznych obcych dla organizmu, lecz wykazujących aktywność biologiczną), w tym leków i suplementów diety. Działanie to może mieć charakter bezpośredni i być związane z szeregiem reakcji enzymatycznych (np. acetylacja, denitracja, hydroliza i in.), które konsekwentnie mogą sprawiać, że dany terapeutyk uzyska swoją skuteczność lub zupełnie odwrotnie, ją straci. Pośrednio zaś metabolity mikrobioty jelitowej mogą konkurować o enzymy czy receptory ze składnikami aktywnymi leków, co może potencjalnie modulować skuteczność terapeutyczną, także w mechanizmach zmian ekspresji wybranych genów zaangażowanych w sygnalizację wewnątrzkomórkową. Z drugiej strony wiadomo już, że nie tylko antybiotyki mają działanie przeciwdrobnoustrojowe. Leki stosowane w psychiatrii, gastrologii czy diabetologii mają wysoki potencjał do zmiany kompozycji i prawdopodobnie funkcji mikrobioty jelitowej, co stwarza długoterminowe potencjalne ryzyko rozwoju chorób przewlekłych. Artykuł opisuje niesamowite interakcje pomiędzy drobnoustrojami jelitowymi a lekami.

Abstract

Pharmacomicrobiomics is a new, dynamically developing field of medicine and health science. The enzymes of bacteria that contribute to the intestinal ecosystem are at least partially responsible for the metabolism of xenobiotics (chemical compounds that are foreign to the body but exhibit biological activity), including drugs and dietary supplements. This activity may be direct and related to a number of enzymatic reactions (e.g. acetylation, denitration, hydrolysis, etc.), which may consistently make a given therapeutic effective or lose its efficacy completely. Indirectly, the metabolites of the intestinal microbiota may compete with drugs for enzymes or receptors, which potentially modulate therapeutic efficacy, also in the mechanisms of altered expression of selected genes involved in intracellular signaling. On the other hand, it has already been presented, that not only antibiotics have an antimicrobial effect. Drugs used in psychiatry, gastroenterology, diabetology and other fields of medicine, have been demonstrated to possess a high potential to change the composition and probably the function of the intestinal microbiota, which consequently creates a long-term risk of developing chronic diseases. The article describes the amazing interactions between gut microbes and drugs currently used in health care.

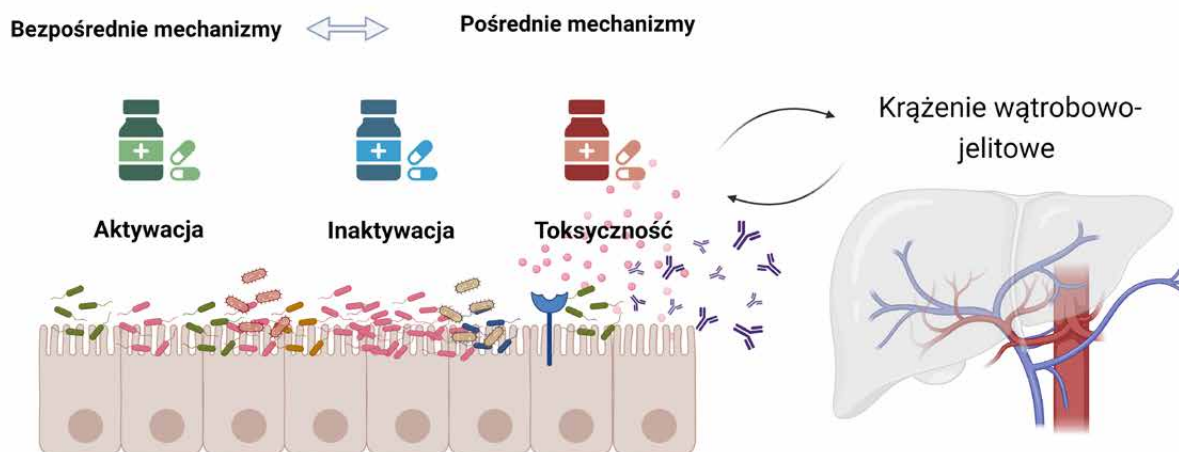
Wraz z rozwojem nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w tym z postępowaniem farmakologii, odkrywano kolejne generacje leków [39]. Jest to odpowiedź na rosnącą liczbę badań nad poszczególnymi jednostkami chorobowymi, ale także pojawianie się nowych czynników zakaźnych i rozwój metod diagnostycznych. Od zawsze jednak pojawiają się pytania o skuteczność farmakoterapii w poszczególnych grupach pacjentów. Skuteczność terapii zależy od wielu zmiennych, takich jak predyspozycje genetyczne, wiek, płeć i dieta. Ważne są również zmienne kliniczne, które determinują zasadność włączenia określonego leku czy zmianę dawki. Wreszcie, wchłanianie, biodostępność, wydalanie i dystrybucja leku w organizmie (tzw. farmakokinetyka) wraz z czynnikami osobniczymi (np. zawartość wody, masy tłuszczowej) oraz obecność schorzeń wpływają na skuteczność leku, w tym ryzyko rozwoju działań niepożądanych. Należy zwrócić uwagę również na mikrobiotę, która spełnia wiele funkcji w naszym organizmie [25].

mikrobioty jelitowej *homo sapiens* stanowi 1–2% całej masy ciała człowieka. Wraz z rozwojem technik sekwencjonowania nowej generacji i innych technik biologii molekularnej pojawia się coraz więcej dowodów na udział tego „narządu bakteryjnego” w kształtowaniu zdrowia człowieka [13].

Wpływ mikrobioty jelitowej na biotransformację leków

Ewolucyjnie bakterie przewodu pokarmowego, wyposażone w enzymy, pomagają człowiekowi trawić te składniki żywności, które nie uległy dekompozycji przy wykorzystaniu enzymów trawiennych przewodu pokarmowego. Jednak ten potencjał do rozkładu ksenobiotyków skierowany jest również na leki. To nowy obszar nauki, tzw. farmakomikrobiologia [10].

Należy jednak zwrócić uwagę, że zależności pomiędzy lekami a mikrobiotą są wielokierunkowe



Ryc. 1. Wpływ mikrobioty jelitowej na biotransformację leków. Aktywność metaboliczna mikrobioty wobec leków może mieć charakter bezpośredni (np. acetylacja, denitracja, hydroliza i in.), co może konsekwentnie wpływać na skuteczność danej terapii lub całkowicie ją niweczyć. Pośrednio metabolity mikrobioty jelitowej mogą konkurować z lekami o enzymy lub receptory, co potencjalnie moduluje skuteczność terapeutyczną, także w mechanizmach zmienionej ekspresji wybranych genów zaangażowanych w sygnalizację wewnątrzkomórkową.

Mikrobiota to zbiór wszystkich mikroorganizmów, które zasiedlają określoną niszę ekologiczną. U człowieka drobnoustroje, do których należą przede wszystkim bakterie, ale i wirusy, grzyby i eukarionty, bytują na skórze, w drogach oddechowych, w układzie wydalniczym i innych [31]. Skład gatunkowy mikrobioty jest zmienny i zależy od konkretnych miejsc jej występowania. Najbardziej zróżnicowanym i najliczniej reprezentowanym środowiskiem jest mikrobiota jelitowa, w której może występować nawet 1000 gatunków mikroorganizmów, a każdy z nich ma własny metabolizm i ponad 150 razy więcej genów niż genom człowieka. Szacuje się, że masa

(Rycina 1). Znajdująca się w równowadze mikrobiota jelitowa jest kluczem do prawidłowego metabolizowania niektórych leków stosowanych we współczesnej medycynie. Z jednej strony enzymy bakteryjne mogą sprawić, że lek stanie się aktywny, a w przypadku innych wywołana zostanie jego toksyczność. W tym aspekcie najczęściej obserwowana jest hydroliza związków leczniczych przez β -glukuronidazę, β -glukozydazę czy sulfatazę mikrobioty jelitowej. Przykładem jest metabolizm lowastatyny (lek z grupy statyn, normalizujący stężenie lipidów we krwi), w którym pierścień laktonowy jest hydrolizowany do grupy hydroksylowej przez karboksylotesterazę,



Szałwia łąkowa (*Salvia pratensis*). Fot. Bogdan Zemanek.

WIOSNA W KARPATACH.
W OBIEKTYWIE BOGDANA ZEMANKA



Ś

nieżyca wiosenna (*L. vernum*). Fot. Bogdan Zemanek.



K

onwalijka dwulistna (*Maianthemum bifolium*). Fot. Bogdan Zemanek.

co zwiększa aktywność farmakologiczną leku [9]. W silnie redukującym (beztlenowym) środowisku jelita grubego częste są także reakcje acetylacji, dekonjugacji, albuminolizy, usuwania lub otwierania pierścienia tiazolowego, tworzenia amin oraz denitracji [38]. Inne – niejako historyczne już przykłady – to rozkład sulfasalazyny (leku stosowanego w chorobie Crohna), przyjmowanej doustnie w formie nieaktywnej, której biologiczna aktywność rozpoczyna się po zadziałaniu azoreduktazy bakteryjnej metabolizującej ją do kwasu 5-aminosalicylowego [27]. Podobnie enzymy bakteryjne doprowadzają do uwolnienia aglikonów o działaniu przeciwnowotworowym z antocyjanów [30] czy aktywnego kwasu kawowego z kwasu chlorogenowego (roślinny polifenol o silnym działaniu przeciwutleniającym) [36]. Warto zapamiętać, że produkcja niesteroidowego równoważnika estrogenów z izoflawonoidu soi również jest udziałem enzymów bakteryjnych mikrobioty jelitowej [33]. I odwrotnie, w hydrolizę cykazyliny (z sagowców) do kancerogennego (rakotwórczego) metylazoksymetanolu także zaangażowana jest mikrobiota jelitowa [34]. Enzymy bakterii jelitowym mogą także dezaktywować lek. Przykładowo digoksyna, glikozyd nasercowy o wąskim oknie terapeutycznym, staje się nieaktywny u osób, których przewód pokarmowy zasiedla bakterie *Eggerthella lenta*. Jej reduktaza rozcina jedno z podwójnych wiązań w cząsteczce digoksyny i sprawia, że w organizmie krąży nieaktywna dihydrodigoksyna [28]. Ciekawy jest także przykład wiązania leków przez niektóre bakterie przewodu pokarmowego. Levodopa, przyjmowana przez pacjentów z chorobą Parkinsona, musi dotrzeć do centralnego układu nerwowego, by tam ulec dekarboksylacji do dopaminy. Jednak kolonizacja żołądka przez *Helicobacter pylori* sprawia, że gatunek ten wiąże levodopę, co uniemożliwia jej dotarcie do miejsca działania. Fenotypowo objawia się to jako brak skuteczności działania tego leku [12].

Poza bezpośrednią biotransformacją leków, mikrobiota jelitowa może regulować ich działanie poprzez bezpośrednią zmianę metabolizmu gospodarza i wytwarzanie metabolitów, które konkurują z farmaceutykami o receptory dla odpowiednich leków. Mikrobiota może również regulować metabolizm leków w wątrobie. W pośrednich mechanizmach mikrobiota równie aktywnie wpływa na skuteczność farmakoterapii, ale także może chronić przed skutkami ubocznymi niektórych farmaceutyków. Wspomniana wcześniej β -glukuronidaza może odgrywać bardzo ważną rolę w regulacji toksycznego działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Wiele NLPZ zawierających w swojej

strukturze grupy karboksylowe, w tym diklofenak, jest metabolizowanych do acyloglukuronidów i/lub glukuronidów eteru po hydroksylacji pierścienia i jest eksportowanych do dróg żółciowych. W jelicie te koniugaty są rozszczepiane przez bakteryjną β -glukuronidazę, uwalniając potencjalnie szkodliwy aglikon [18]. Inny przykład to lek na raka jelita grubego, irinotecan (znany również jako CPT-11). Przez karboksyesterazy jest on przekształcany do aktywnej cząsteczki SN-38 i sprzęgany z glukuronianem w wątrobie. Podlegając recyrkulacji wątrobowo-jelitowej jest przekształcany z powrotem w swoją cytotoksyczną formę w jelicie, w którym działają bakteryjne glukuronidazy. Aktualnie trwają prace nad stworzeniem inhibitorów mikrobiologicznej β -glukuronidazy, które nie hamują genów ortologicznych ssaków (geny homologiczne występujące u różnych gatunków) ani nie zmniejszają żywotności komórek bakteryjnych lub ludzkich [37].

Obecnie pojawiają się dowody, że obecność mikrobioty jelitowej jest niezbędna do ekspresji genów ludzkich kodujących enzymy metabolizmu ksenobiotyków. Na przykład w modelach zwierzęcych pozbawionych mikrobioty stwierdzono zwiększoną ekspresję oksydoreduktazy P450, jedynej dawcy elektronów dla enzymów CYP450 typu II, oraz zwiększoną ekspresję konstytutywnego receptora androstanu (CAR), który służy jako główny regulator wątrobowego metabolizmu ksenobiotyków. Fenotypowo zwierzęta z taką zmienioną ekspresją istotnie szybciej wybudzano po znieczuleniu pentobarbitaliem, w porównaniu do gryzoni ze skolonizowanym jelitem [3].

Z udziałem mikrobioty mogą być także produkowane metabolity, których działanie na organizm człowieka nie zawsze jest korzystne. Fosfatydylocholina (spożywana z dietą), podobnie jak karnityna (obecna m.in. w czerwonym mięsie) jest trawiona przez lipazy jelitowe do różnych metabolitów zawierających cholinę. Docierając do okrężnicy, podlegają one metabolizmowi przez drobnoustrojowe enzymy rodników glicylowych, tworząc trimetyloaminy (TMA). TMA są kolejno wchłaniane i utleniane przez wątrobowe monoooksygenazy flawinowe, tworząc N-tlenek TMA (TMAO), metabolit związany ze zwiększoną akumulacją cholesterolu w makrofagach (co prowadzi do powstania komórek piankowatych – makrofagów, które pochłonęły utlenione lipoproteiny niskiej gęstości) i miażdżycą tętnic [17].

Wreszcie kompetycja metabolitów mikrobioty z lekami o receptory wywoływać może zmiany skuteczności działania leków. Na przykład powszechny lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy, acetaminofen

(inaczej paracetamol) może być metabolizowany poprzez O-sulfonowanie i glukuronidację. Niewielka frakcja acetaminofenu jest przekształcana w toksyczną N-acetylo-p-benzochinonoiminę (NAPQI) przez enzymy cytochromu P450. *Clostridioides difficile* wytwarzają p-krezol, będący substratem dla ludzkiego enzymu wątrobowego SULT1A1, cytozolowej sulfotransferazy, która jest również odpowiedzialna za O-sulfonowanie acetaminofenu. Tak więc p-krezol konkuruje z acetaminofenem o miejsca wiązania SULT1A1. Konsekwentnie osoby z wysokimi stężeniami p-krezolu wytwarzają zwiększone ilości NAPQI, co powoduje większe ryzyko hepatotoksyczności [7].

Wpływ leków na mikrobiotę jelitową

Odkrycie antybiotyków w istotny sposób przyczyniło się do poprawy jakości życia i rozwoju medycyny. Dzięki nim eliminowane są po dziś dzień liczne czynniki infekcyjne, co stanowi jeden z wykładników sprawnego działania służby zdrowia. Literatura naukowa podaje jednak, że nie tylko antybiotyki, ale wiele innych leków cechuje się działaniem przeciwdrobnoustrojowym [6]. Przykładowo oszacowano, że przyjmowanie określonych leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza mirtazapiny, fluoksetyny, nortryptyliny i amitryptyliny [15], podnosi istotnie ryzyko rozwoju zakażeń jelitowych. Co więcej, istnieją antybiotyki o udowodnionym działaniu przeciwdepresyjnym [29], a działania niepożądane wywołane przez wybrane antybiotyki to między innymi objawy neurologiczne oraz psychiczne [11]. Wyniki opublikowanych w roku 2018 badań dowodzą, że blisko 25% leków dostępnych bez recepty ma działanie przeciwdrobnoustrojowe, czego konsekwencją jest zaburzenie składu i funkcji mikrobioty ze wszystkimi jej następstwami [20]. Proponowane są przynajmniej dwa mechanizmy tłumaczące wpływ leków na ekosystem bakteryjny (Rycina 2).

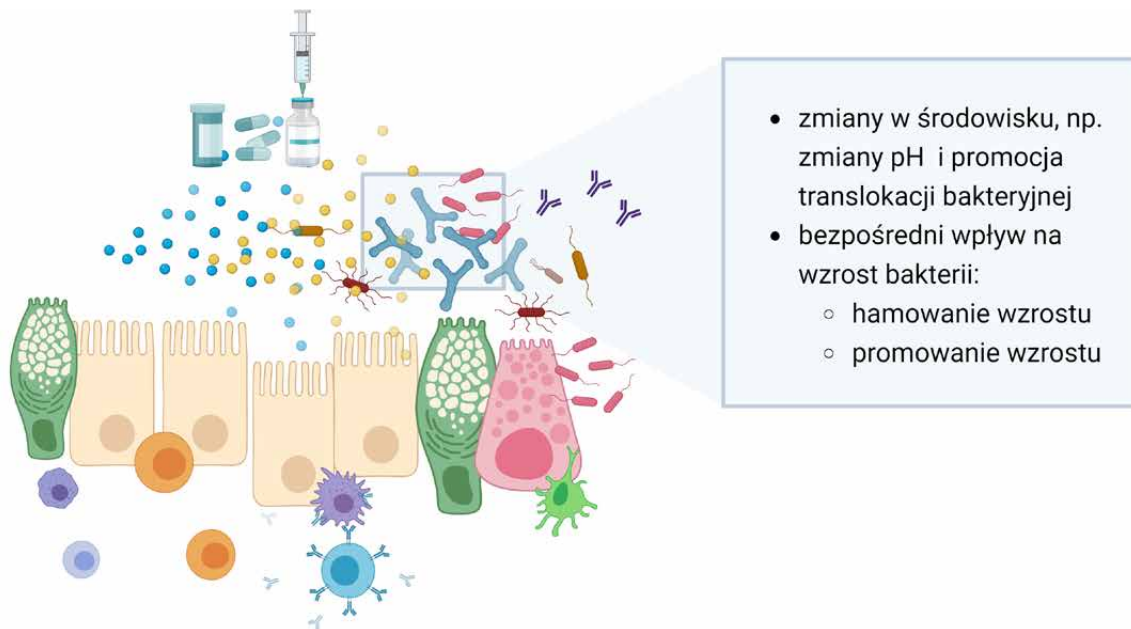
Psychofarmaceutyki to duża grupa leków, z których większość działa przeciwbakteryjne, co – jak wykazano ostatnio – zwiększa rozpowszechnienie genów antybiotykooporności [19]. Wśród kilku rodzajów leków psychotropowych, leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza fluoksetyna, amitryptylina, wenlafaksyna, paroksetyna, mirtazapina wpływają istotnie na skład mikrobioty jelitowej, zwiększając ryzyko rozwoju zakażeń *Clostridioides difficile*. Amitryptylina dodatkowo zastosowana została z sukcesem u zwierząt zakażonych *Salmonella typhimurium* NCTC 74. Co więcej, działała bakteriobójczo wobec *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Vibrio cholerae*, *Cryptococ-*

cus spp. i *Candida albicans* [21]. Hamowanie wzrostu *Staphylococcus spp.* to także cecha sertraliny [2]. W analizach czynnościowych obserwowanych zmian kompozycji bakteryjnej wykazano, że leki te zmieniają szlaki metaboliczne zaangażowane w katabolizm węglowodanów, transport przez błony komórkowe i przekazywanie sygnałów komórkowych. Biorąc pod uwagę przeciwdrobnoustrojowe właściwości leków przeciwpsychotycznych, zauważono, że obserwowane w przebiegu terapii zaburzenia metaboliczne mogą być wywołane niekorzystnymi zmianami w składzie mikroorganizmów [32]. Istotnie, badania u zwierząt i ludzi dowiodły, że terapia wykorzystująca leki antypsychotyczne drugiej generacji wywołuje istotne zmiany w liczebności głównych typów mikroorganizmów jelitowych, co fenotypowo objawia się jako wzrost masy ciała, hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia metabolizmu glukozy [32]. Również leki psychotyczne pierwszej generacji hamują wzrost niektórych drobnoustrojów. Tiorydazyna hamuje metacyclino-wrażliwe szczepy *S. aureus* oraz odporne na wankomycynę: *Enterococcus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Mycobacterium avium*. Działa też na *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* 74. Flufenazyna z kolei hamuje *Salmonella typhimurium*. Chlorpromazyna ma z kolei właściwości przeciwprątkowe *in vitro*, a także hamuje wzrost *S. aureus* i *E. coli* [8].

Działanie metforminy polega na zmniejszeniu wątrobowej produkcji glukozy, zwiększeniu (zależnego od insuliny) zużycia glukozy w mięśniach szkieletowych, zmniejszeniu utleniania kwasów tłuszczowych i obniżeniu stężenia triglicerydów oraz frakcji cholesterolu LDL. Niestety podczas terapii pacjenci często skarżą się na działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak brak apetytu, nudności, bóle brzucha, wzdęcia, biegunka, zaparcia. Rzadziej występują niedokrwistość i kwasica mleczanowa. Nagromadzenie metforminy w śluzówce przewodu pokarmowego powoduje miejscowy stan zapalny, który jest odpowiedzialny za wyżej wymienione objawy. Zauważono, że pacjenci stosujący metforminę mają w przewodzie pokarmowym znacznie mniej bakterii *Intestinibacter*, a także więcej bakterii z rodzaju *Escherichia*. Pierwszy ze wskazanych rodzajów został opisany jako predysponujący do zakażenia enterotoksycznym szczepem *Escherichia coli* F4 [23]. U dzieci z kolei przyjmowanie placebo, nie metforminy, promowało wzrost *Actinobacteria* i *Bacillus* [26]. Jest to niezwykle istotne, ponieważ wiadomo, że liczebność obu rodzajów mikroorganizmów jest większa u osób otyłych, z zaburzeniami metabo-

licznymi [35]. Z drugiej strony w jednym z badań zaobserwowano, że dobie po podaniu metforminy doszło do zmniejszenia różnorodności mikrobioty jelitowej, czym potwierdzono związek pomiędzy nasileniem objawów ze strony przewodu pokarmo-

nella, *Campylobacter* i *E. coli*. To z kolei pogłębia zaburzenia środowiska bakteryjnego i konsekwentnie zaburzenia w funkcjonowaniu osi mózgowo-jelitowej, przyczyniając się do wystąpienia m.in. zespołu jelita drażliwego [4].



- zmiany w środowisku, np. zmiany pH i promocja translokacji bakteryjnej
- bezpośredni wpływ na wzrost bakterii:
 - hamowanie wzrostu
 - promowanie wzrostu

Ryc. 2. Mechanizmy wpływu leków na mikrobiotę. Niektóre leki mogą zmieniać środowisko jelitowe tak, że dochodzi do stymulacji lub zahamowania wzrostu określonych bakterii, co z kolei może wpływać na farmakokinetykę przyjmowanych leków.

wego, wywołanych podawaniem leku, a wzrostem liczebności *Escherichia-Shigella spp* [5].

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) wpływa znacząco na skład mikrobioty zarówno jamy ustnej oraz przełyku, jak i jelita cienkiego oraz grubego [4]. Stosowanie wymienianych leków wpływa niekorzystnie zarówno na skład mikrobioty żołądka, jak i jego funkcje, tj. opóźnione opróżnianie żołądka, zmniejszoną lepkość śluzu żołądka, a także zwiększoną translokację bakterii. Przerost bakterii jelita cienkiego (SIBO) jest jednym z głównych skutków długotrwałego leczenia IPP. Leczenie IPP powoduje wzrost liczebności *Firmicutes*, a także zmniejszenie liczebności *Bacteroidetes* i *Proteobacteria*, a zatem głównych typów bakterii jelitowych [1]. Zaburzenia bakteryjne wywołane przez IPP stanowią czynnik ryzyka encefalopatii wątrobowej i spontanicznego zapalenia otrzewnej u pacjentów z marskością wątroby [24]. Istnieją doniesienia pokazujące nasilenie uszkodzenia błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego poprzez stosowanie IPP w terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W mechanizmie tym podkreśla się rolę zaburzeń mikrobioty wywołanych przez leki [22]. Działanie IPP w jelicie przyczynia się do zwiększonego ryzyka wystąpienia infekcji jelitowych, szczególnie *C.difficile*, *Salmo-*

Statyny są lekami silnie obniżającymi poziom cholesterolu, dzięki czemu są stosowane w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym. Statyny mają również wpływ na zmiany w składzie mikrobioty jelitowej. Badając statyny wykazano, że mogą one pozytywnie modulować mikrobiom jelitowy pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, redukując liczebność potencjalnie patogennych bakterii, jednocześnie zwiększając obfitość korzystnych, jak choćby *Bifidobacterium*, co ostatecznie wiąże się z poprawą rokowania [14]. Statyny wykazują też synergizm z antybiotykami, co sprawia, że mogą być stosowane jako leki pomocnicze w przypadku oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Przykładowo symwastatyna wykazuje największą aktywność przeciwbakteryjną na bakterie gram-dodatnie w porównaniu z atorwastatyną, rosuwastatyną i fluwastatyną. W stosunku do bakterii Gram-ujemnych atorwastatyna wykazywała na ogół podobną lub nieco lepszą aktywność w porównaniu z simwastatyną, ale obie były silniejsze niż rosuwastatyna i fluwastatyna. Atorwastatyna i rosuwastatyna z kolei mogą zwiększać liczebność rodzajów *Bacteroides*, *Butyricimonas* i *Mucispirillum*. To z kolei koreluje dodatkowo z odpowiedzią zapalną, w tym ze stężeniem IL-1 β i TGF β 1 w jelicie krętym, a fenotypowo może także poprawiać wskaźniki dyslipidemii [16].

W ciągu ostatnich kilku dekad liczne eksperymenty naukowe pozwoliły wskazać, jak szeroki zakres biotransformacji ksenobiotyków katalizowanych jest przez enzymy bakterii. Dokonujący się na naszych oczach rozwój metod biologii molekularnej, a zwłaszcza metagenomiki i metabolomiki, poszerzają nasze możliwości charakteryzowania składu, aktywności transkrypcyjnej i produktów metabolicznych ludzkie-

go mikrobiomu, a także sprawiają, że przybliżamy się do wykorzystania tej wiedzy w celu manipulowania odpowiedzią organizmu na ksenobiotyki w sposób korzystny. Jak się okazuje, superorganizm bakteryjny, który towarzyszy nam począwszy od życia płodowego, może być jednym z kluczowych elementów rozwoju medycyny personalizowanej.

Bibliografia:

1. Amir I., Konikoff F.M., Oppenheim M., Gophna U., Half E.E. (2014) Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environmental Microbiology*, 16: 2905–2914. DOI: 10.1111/1462-2920.12285
2. Ayaz M., Subhan F., Ahmed J., Khan A.U., Ullah F., Ullah I., Ali G., Syed N.I.H., Hussain S. (2015) Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance. *J Biol Res (Thessalon)*, 22: 4. DOI: 10.1186/s40709-015-0028-1
3. Björkholm B., Bok C.M., Lundin A., Raftar J., Hibberd M.L., Pettersson S. (2009) Intestinal Microbiota Regulate Xenobiotic Metabolism in the Liver. *PLoS One*, 4: e6958. DOI: 10.1371/journal.pone.0006958
4. Bruno G., Zaccari P., Rocco G. i wsp. (2019) Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *WJG*, 25: 2706–2719. DOI: 10.3748/wjg.v25.i22.2706
5. Bryrup T., Thomsen C.W., Kern T. i wsp. (2019) Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study. *Diabetologia*, 62: 1024–1035. DOI: 10.1007/s00125-019-4848-7
6. Caldara M., Marmioli N. (2021) Antimicrobial Properties of Antidepressants and Antipsychotics—Possibilities and Implications. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14: 915. DOI: 10.3390/ph14090915
7. Carmody R.N., Turnbaugh P.J. (2014) Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics. *J Clin Invest*, 124: 4173–4181. DOI: 10.1172/JCI72335
8. Cussotto S., Clarke G., Dinan T.G., Cryan J.F. (2019). Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets... *Psychopharmacology (Berl)*, 236: 1411–1432. DOI: 10.1007/s00213-019-5185-8
9. Dias A.M., Cordeiro G., Estevinho M.M. i wsp. (2020) Gut bacterial microbiome composition and statin intake – A systematic review. *Pharmacology Research & Perspectives*, 8: e00601. DOI: 10.1002/prp2.601
10. Dikeocha I.J., Al-Kabsi A.M., Miftahussurur M., Alshawsh M.A. (2022) Pharmacomicrobiomics: Influence of gut microbiota on drug and xenobiotic metabolism. *The FASEB Journal*, 36: e22350. DOI: 10.1096/fj.202101986R
11. Essali N., Miller B.J. (2020) Psychosis as an adverse effect of antibiotics. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 9: 100148. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100148
12. Goldin B.R., Peppercorn M.A., Goldman P. (1973) Contributions of host and intestinal microflora in the metabolism of L-dopa by the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 186: 160–166.
13. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y. i wsp. (2022) Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther*, 7: 1–28. DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4
14. Hu X., Li H., Zhao X. i wsp. (2021) Multi-omics study reveals that statin therapy is associated with restoration of gut microbiota homeostasis and improvement in outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Theranostics*, 11: 5778–5793. DOI: 10.7150/thno.55946
15. Kalaycı S., Demirci S., Sahin F. (2014) Antimicrobial Properties of Various Psychotropic Drugs Against Broad Range Microorganisms. *Current Psychopharmacology*, 3: 195–202.
16. Kim J., Lee H., An J. i wsp. (2019) Alterations in Gut Microbiota by Statin Therapy and Possible Intermediate Effects on Hyperglycemia and Hyperlipidemia. *Front Microbiol*, 10: 1947. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01947
17. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S. i wsp. (2013) Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*, 19: 576–585. DOI: 10.1038/nm.3145
18. LoGuidice A., Wallace B.D., Bendel L., Redinbo M.R., Boelsterli U.A. (2012) Pharmacologic targeting of bacterial β -glucuronidase alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 341: 447–454. DOI: 10.1124/jpet.111.191122
19. Lu J., Ding P., Wang Y., Guo J. (2022) Antidepressants promote the spread of extracellular antibiotic resistance genes via transformation. *ISME COMMUN.*; 2: 1–10. DOI: 10.1038/s43705-022-00147-y

20. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M. i wsp. (2018) Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, 555: 623–628. DOI: 10.1038/nature25979
21. Mandal A., Sinha C., Kumar Jena A., Ghosh S., Samanta A. (2010) An Investigation on in vitro and in vivo Antimicrobial Properties of the Antidepressant: Amitriptyline Hydrochloride. *Braz J Microbiol*, 41: 635–645. DOI: 10.1590/S1517-83822010000300014
22. Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M. (2014) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*, 89: 1699–1709. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015
23. Messori S., Trevisi P., Simongiovanni A., Priori D., Bosi P. (2013) Effect of susceptibility to enterotoxigenic *Escherichia coli* F4 and of dietary tryptophan on gut microbiota diversity observed in healthy young pigs. *Vet Microbiol*, 162: 173–179. DOI: 10.1016/j.vetmic.2012.09.001
24. Nardelli S., Gioia S., Ridola L., Farcomeni A., Merli M., Riggio O. (2019) Proton Pump Inhibitors Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy and Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*, 70: 640–649. DOI: 10.1002/hep.30304
25. Noh K., Kang Y.R., Nepal M.R. i wsp. (2017) Impact of gut microbiota on drug metabolism: an update for safe and effective use of drugs. *Arch Pharm Res*, 40: 1345–1355. DOI: 10.1007/s12272-017-0986-y
26. Pastor-Villaescusa B., Plaza-Díaz J., Egea-Zorrilla A. i wsp. (2021) Evaluation of the gut microbiota after metformin intervention in children with obesity: A metagenomic study of a randomized controlled trial. *Biomed Pharmacother*, 134: 111117. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111117
27. Peppercorn M.A., Goldman P. (1972) The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther*, 181: 555–562.
28. Saha J.R., Butler V.P., Neu H.C., Lindenbaum J. (1983) Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora. *Science*, 220: 325–327.
29. Schmidtner A.K., Slattery D.A., Gläsner J. i wsp. (2019) Minocycline alters behavior, microglia and the gut microbiome in a trait-anxiety-dependent manner. *Transl Psychiatry*, 9: 1–12. DOI: 10.1038/s41398-019-0556-9
30. Selma M.V., Espín J.C., Tomás-Barberán F.A. (2009) Interaction between phenolics and gut microbiota: role in human health. *J Agric Food Chem*, 57: 6485–6501. DOI: 10.1021/jf902107d
31. Skillings D., Hooks K. (2019) Microbiomes and Holobionts. W: *Encyclopedia of Ecology (Second Edition)*. red.: B. Fath. Elsevier, Oxford, 157–164.
32. Skonieczna-Żydecka K., Łoniewski I., Misera A. i wsp. (2019) Second-generation antipsychotics and metabolism alterations: a systematic review of the role of the gut microbiome. *Psychopharmacology (Berl)*, 236: 1491–1512. DOI: 10.1007/s00213-018-5102-6
33. Soukup S.T., Stoll D.A., Danylec N., Schoepf A., Kulling S.E., Huch M. (2021) Metabolism of Daidzein and Genistein by Gut Bacteria of the Class Coriobacteriia. *Foods*, 10: 2741. DOI: 10.3390/foods10112741
34. Spatz M., Smith D.W., McDaniel E.G., Laqueur G.L. (1967) Role of intestinal microorganisms in determining cycasin toxicity. *Proc Soc Exp Biol Med*, 124: 691–697. DOI: 10.3181/00379727-124-31826
35. Sroka-Oleksiak A., Młodzińska A., Bulanda M. i wsp. (2020) Metagenomic Analysis of Duodenal Microbiota Reveals a Potential Biomarker of Dysbiosis in the Course of Obesity and Type 2 Diabetes: A Pilot Study. *J Clin Med*, 9: 369. DOI: 10.3390/jcm9020369
36. Tian L., Tan Y., Chen G. i wsp. (2019) Metabolism of anthocyanins and consequent effects on the gut microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59: 982–991. DOI: 10.1080/10408398.2018.1533517
37. Wallace B.D., Wang H., Lane K.T. i wsp. (2010) Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*, 330: 831–835. DOI: 10.1126/science.1191175
38. Wilson I.D., Nicholson J.K. (2017) Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Transl Res*, 179: 204–222. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.08.002

Źródła internetowe

39. MSD Manual Professional Edition. <https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/concepts-in-pharmacotherapy/introduction-to-concepts-in-pharmacotherapy> (4.2.2023).

Karolina Skonieczna-Żydecka, Zakład Badań Biochemicznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie. E-mail: karzyd@pum.edu.pl; <https://orcid.org/0000-0002-3430-9079>

Beata Łoniewska, Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; <https://orcid.org/0000-0002-0482-9014>