



Bilateralni odnos mikrobioma i lijekova

doc.dr.sc. Nina Bašić Marković, dr.med.
spec.obiteljske medicine

Sadržaj

- mikrobiota kroz životne faze
- “pharmacomicrobiomics”
- najčešće propisivani lijekovi i mikrobiota



Sve bolesti počinju u crijevima – Hipokrat

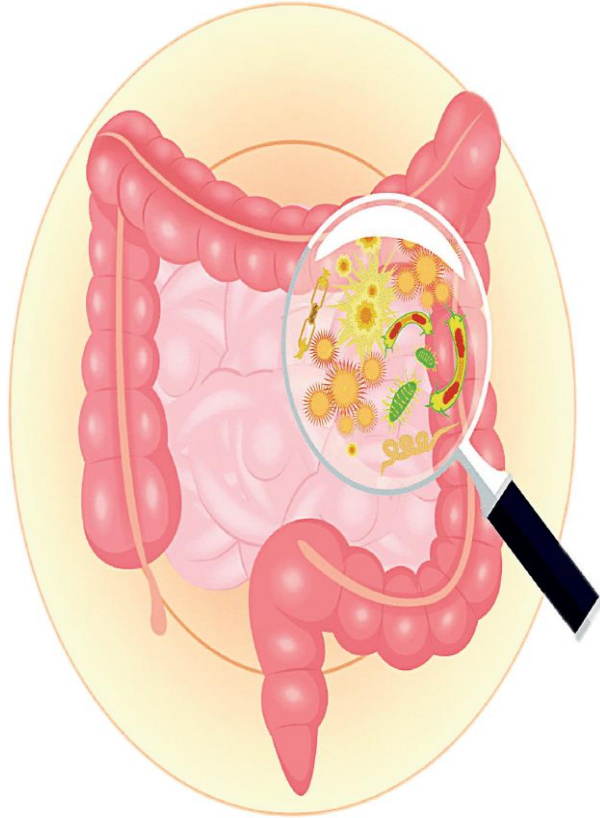
Elie Metchnikoff:

- Laktobakterije donose brojne zdravstvene dobrobiti
- i potiču dugovječnost



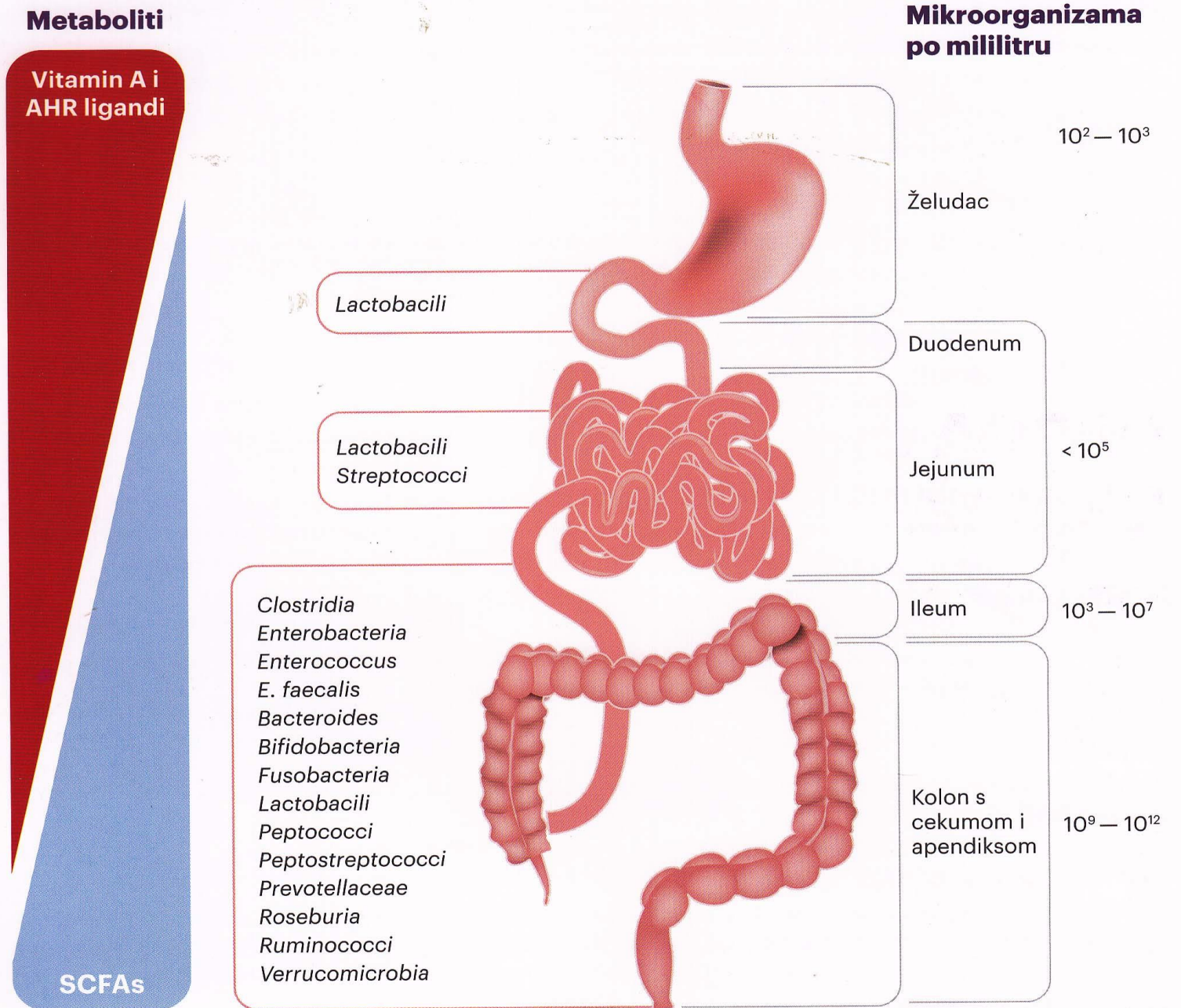
Danas unosimo milijun puta manje “korisnih” bakterija u odnosu na kameno doba





- crijevna mikrobiota sadrži 2000 različitih vrsta bakterija
- u svakom mililitru crijevnog sadržaja nalazi se oko 10^{12} bakterija
- 1-3% težine čovjeka čine mikroorganizmi
- mikrobiom se odnosi na cjelokupni **genetski materijal** (sve gene) mikroorganizama koji čine mikrobiotu u određenom okruženju.

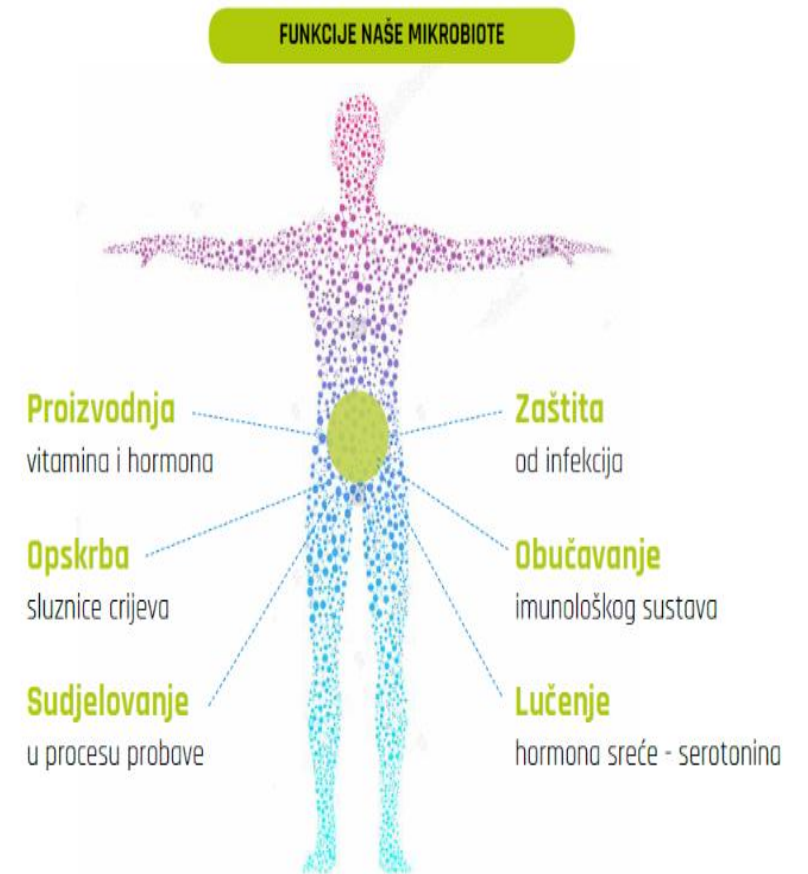
Zastupljenost mikrobiote u probavnom sustavu



Prilagođeno prema Mowat and Agace, Nat.rev. Immunol. 2014

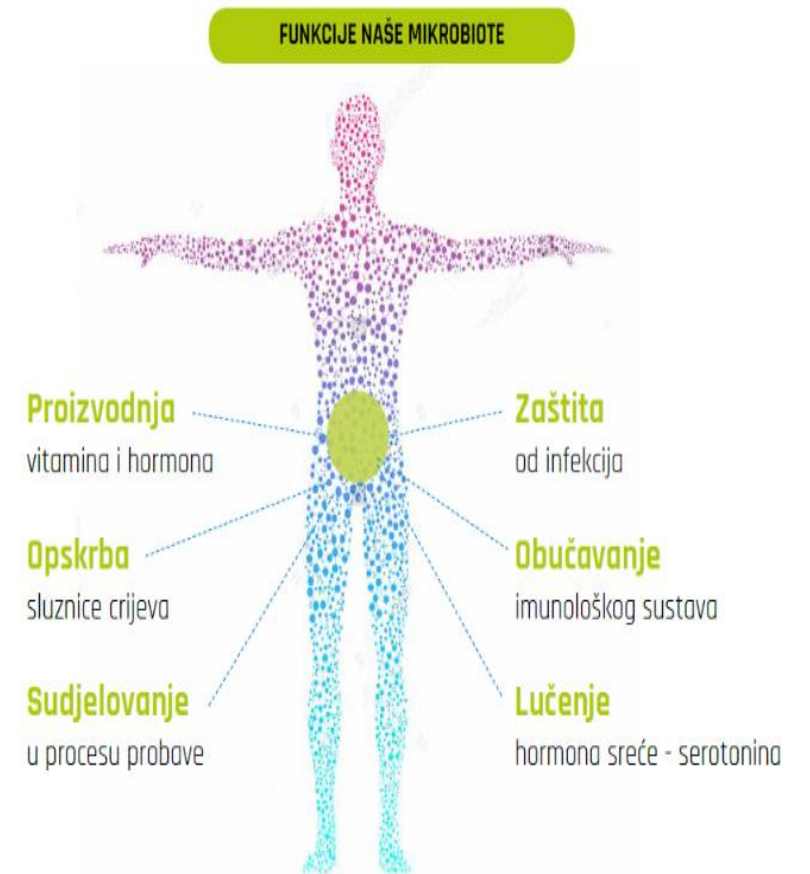
Funkcije crijevnog mikrobioma

- kontrola proliferacije epitela
- metabolizam ugljikohidrata, lipida i aminokiselina
- proizvodnja i apsorpcija vitamina K i vitamina B skupine
- razgradnja i apsorpcija lijekova
- razgradnja žučnih kiselina i ksenobiotika
- sprječavanje kolonizacije patogena
- kontrola količine i kvalitete crijevnih plinova
- pravilno sazrijevanje probavnog sustava djeteta
- održavanje homeostaze imunološkog sustava

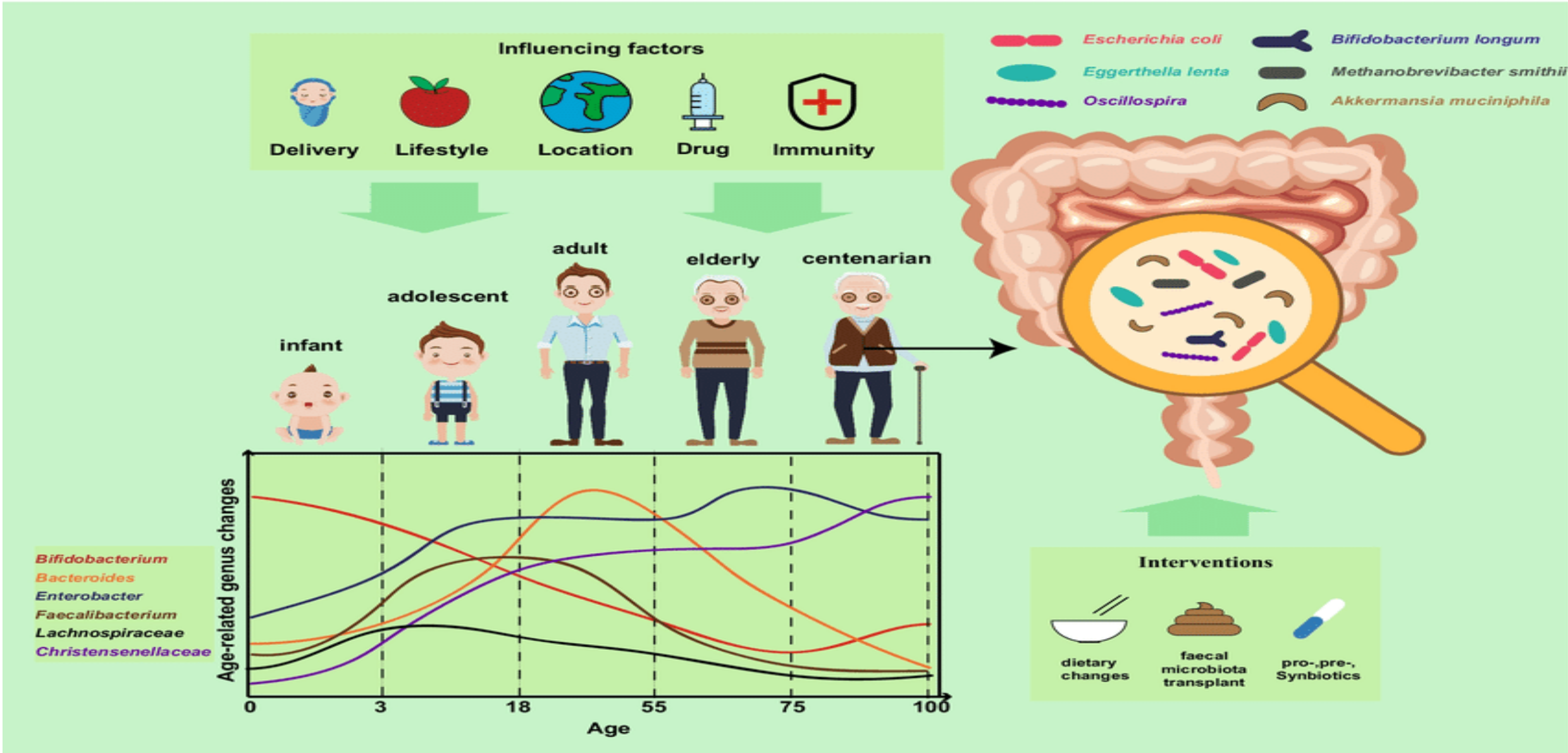


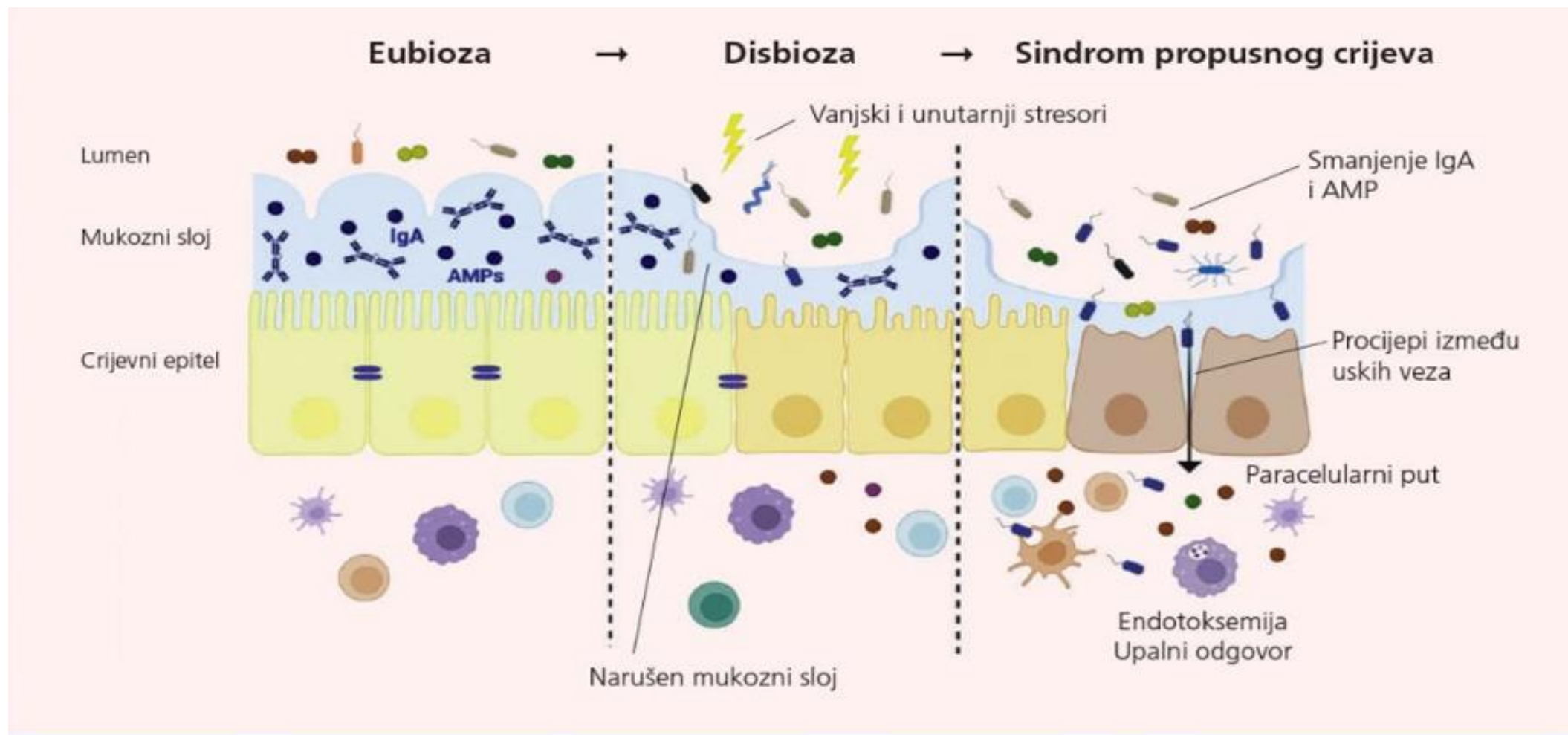
Funkcije crijevnog mikrobioma

- razgradnja i apsorpcija lijekova
- razgradnja žučnih kiselina i ksenobiotika



Mikrobiota kroz život

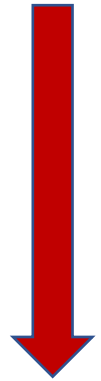




Crijevna barijera u eubiozi, disbiozi i kod sindroma propusnog crijeva (prilagođeno prema di Vincenzo i sur., 2024)

Propisivanje terapije za vrijeme trudnoće

Izloženost antibioticima povezana je sa:

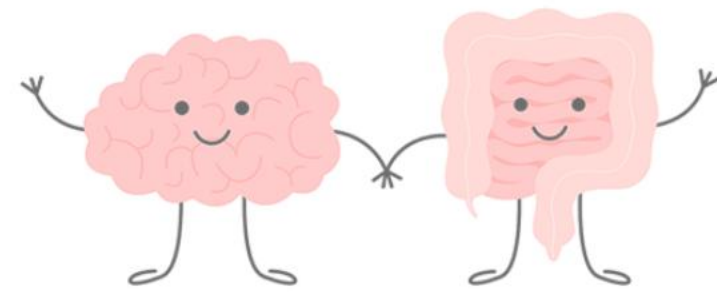


smanjenom bakterijskom raznolikosti i sniženim vrijednostima *Lactobacillus*-a i *Bifidobacterium*-a u intestinalnim traktu novorođenčeta

- Kao i poticanje kolonizacije bakterijama rezistentnim na antibiotike



Odrasla dob

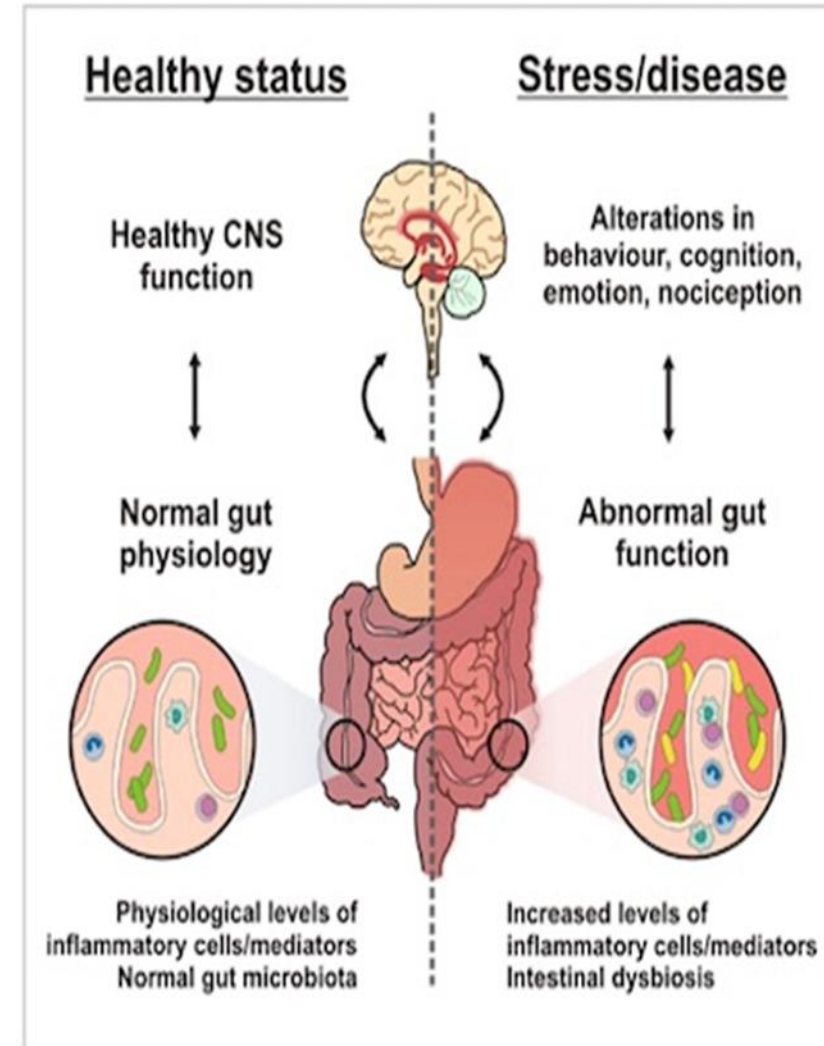
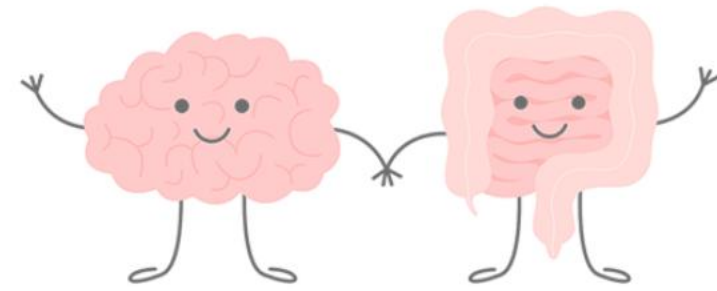


- mikrobiota je relativno stabilna, ali fleksibilna:
 - na nju i dalje utječu prehrana, stres, lijekovi, infekcije
- dominiraju vrste iz *rodova Bacteroides, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria*
- ima važnu ulogu u metabolizmu, imunitetu i zaštiti od patogena

Stres

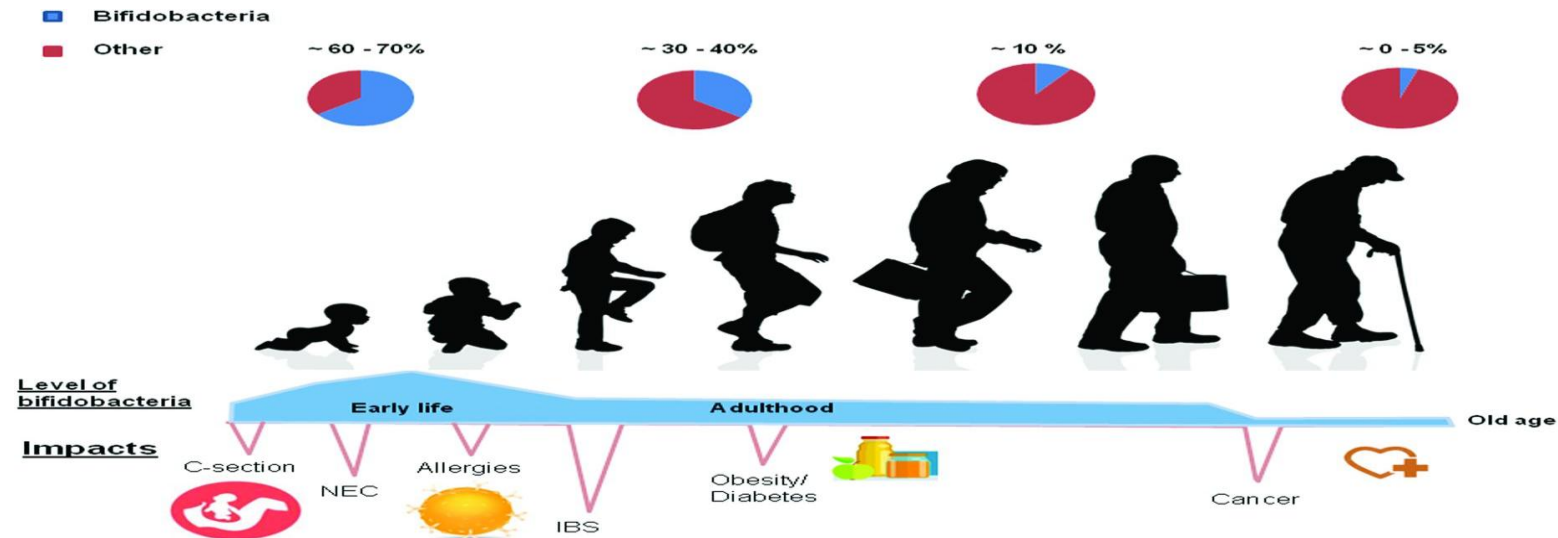
Dugotrajni stres uzrokuje propusnost crijeva:

- smanjenje razine *Bacteroides spp*
- povećanje razine *Clostridium spp*
- povećanje razine IL-6



Starija dob (65+ godina)

- smanjenje raznolikosti mikrobiote
- povećanje oportunističkih bakterija (npr. *Enterobacteriaceae*)
- smanjenje korisnih bakterija poput *Faecalibacterium prausnitzii* (koji proizvode butirat)



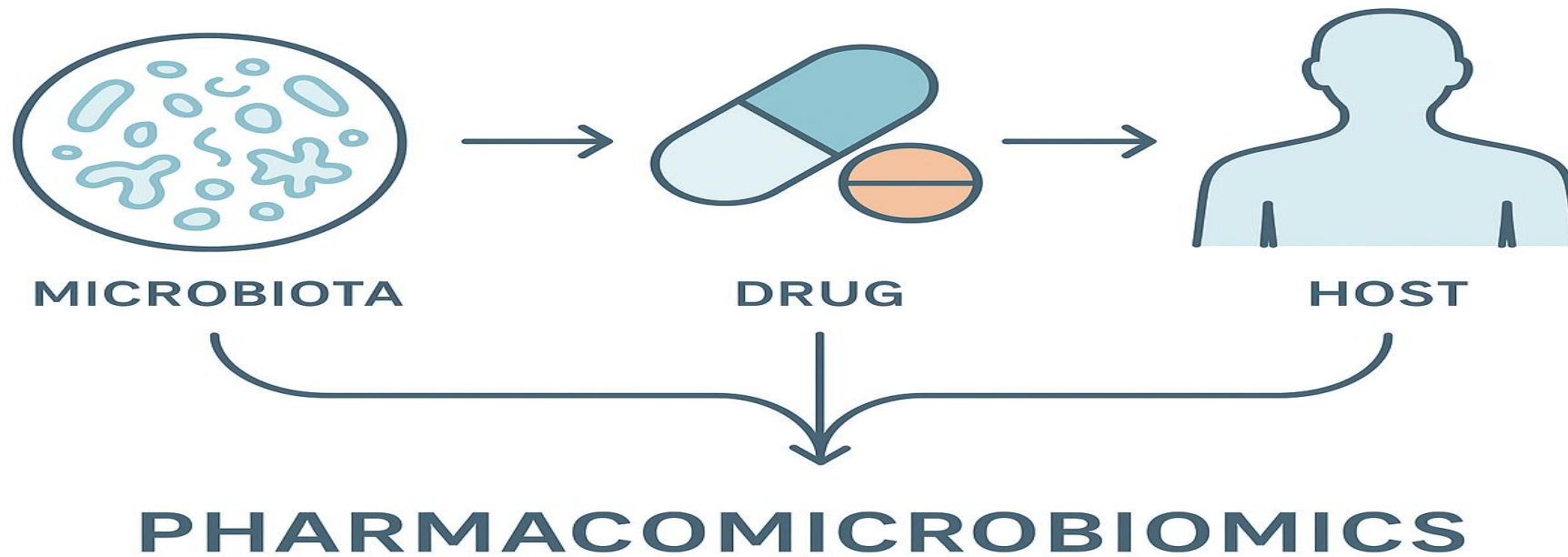
Starija dob (65+ godina)

- Faktori koji pridonose promjenama:
 - promjena prehrane
 - polimedikacija (posebno antibiotici, IPP)
 - smanjena fizička aktivnost
 - imunosenescencija (starenje imunosnog sustava)
- Povezano s povećanim rizikom od:
 - kroničnih upalnih stanja
 - smanjene funkcije barijere crijeva
 - smanjene sinteze kratkolančanih masnih kiselina (SCFA)



Hrvatska -starija životna dob

Ukupno	Muškarci 2011	Žene 2011	Ukupno 2011	muškarci 2021	žene 2021	Ukupno 2021.
Stariji od 65 i	53.201	83.569	136.770	62.461	96.242	158.703
više godina	14,40%	19,86%	17,31%	17,36%	23,47%	20,61%



Međusoban utjecaj mikrobiote i lijekova na:

- farmakokinetiku,
- farmakodinamiku i
- sigurnost lijekova

Individualna varijabilnost odgovora na lijek



Smjer utjecaja	Mehanizam	Primjeri i posljedice
Mikrobiota → lijekovi	Promjena metabolizma lijekova	Mikrobiota proizvodi enzime (npr. beta-laktamaze) koji razgrađuju antibiotike → smanjenje učinkovitosti
	Indukcija otpornosti na lijekove	Mutacije u DNA mikrobiote ili prijenos gena otpornosti → smanjena učinkovitost lijekova
	Modifikacija ciljnih mjesta lijekova	Promjena ciljnog mjesta (npr. fluoroquinoloni) → smanjena sposobnost lijeka da inhibira enzim
	Utjecaj na farmakokinetiku (PK)	Promjena ADME lijekova → alterirana učinkovitost i toksičnost
	Oštećenje domaćinske mikrobiote	Antibiotici potiču rast patogenih bakterija (<i>C. difficile</i>) → infekcije i nuspojave
	Modulacija imunološkog odgovora	Utjecaj na imunološku funkciju → promjena učinkovitosti i toksičnosti lijekova (npr. ICIs)

Smjer utjecaja	Regulacija crijevne barijere	Utjecaj na integritet crijevne barijere → promjena apsorpcije lijekova
Lijekovi → mikrobiota	Izravni antibakterijski učinci	Antibiotici selektivno ubijaju bakterije → disbioza (štetna i korisna mikrobiota)
	Promjena crijevne pokretljivosti	Opioidi usporavaju prolazak hrane → prekomjerni rast štetnih bakterija, zatvor, nadutost, infekcije
	Modulacija imunološke funkcije	ICIs i drugi lijekovi smanjuju upalu → promjena sastava mikrobiote
	Promjena pH	PPI mijenjaju pH → utjecaj na rast i sastav mikrobiote
	Interferencija s mikrobnim metabolizmom	NSAID-i ometaju metabolizam žučnih kiselina → promjene u mikrobioti
	Promjene u prehrani crijeva	Laksativi, antidiaroići → promjena dostupnosti nutrijenata → utjecaj na rast mikrobiote
Pozitivan učinak	Probiotici i prebiotici	Regulacija mikrobiote → poboljšanje zdravlja i funkcije crijeva
Negativan učinak	Antibiotici i drugi lijekovi	Disbioza → štetni učinci na zdravlje, smanjena otpornost i homeostaza

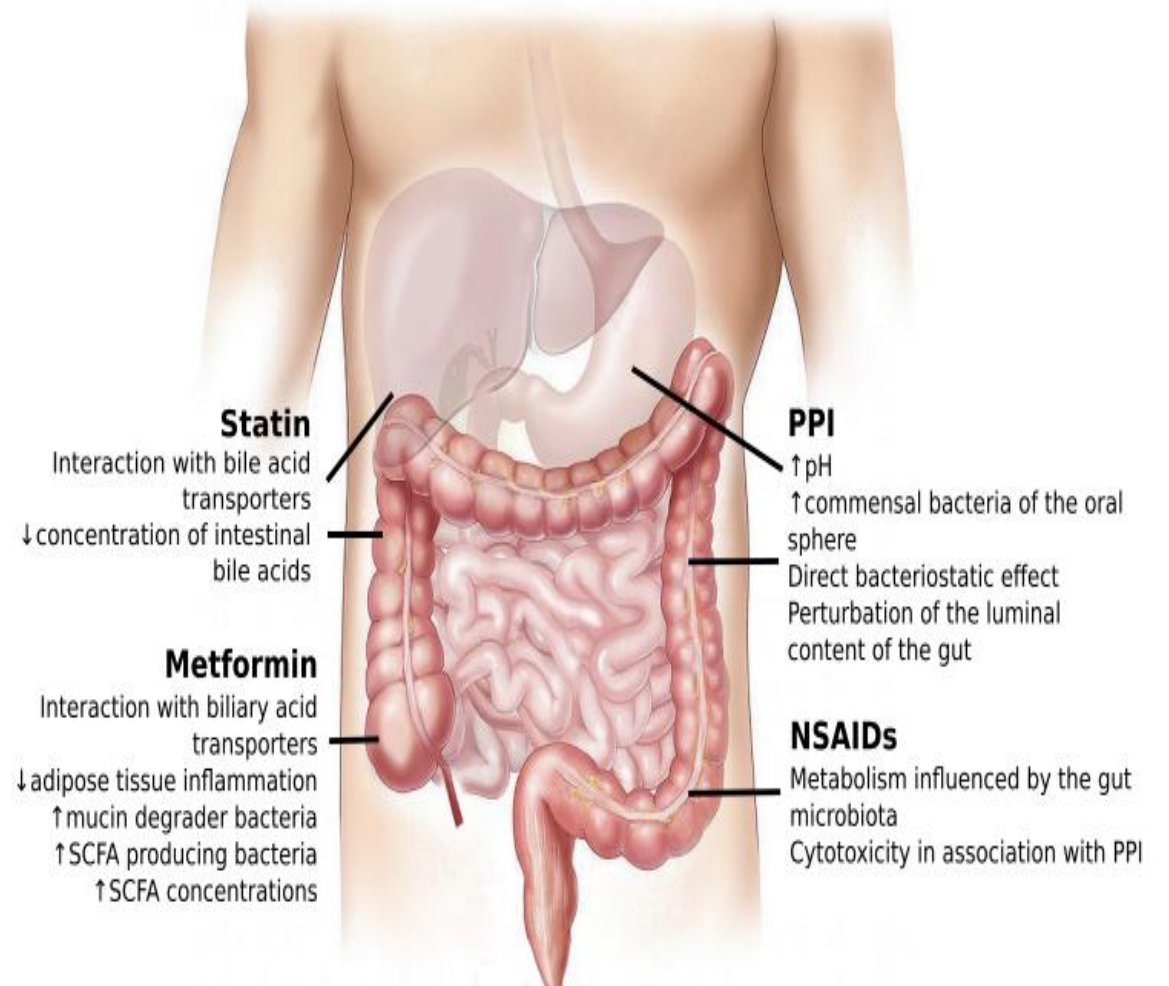
Propisivanje lijekova u RH 2024.godine

Tablica 7. Prvih 30 lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan, IZVANBOLNIČKA POTROŠNJA u 2024. godini			
RBR	ATK	INN	DDD/1000/Dan
1	A11CC05	kolekalciferol	125,34
2	C10AA05	atorvastatin	78,81
3	A02BC02	pantoprazol	64,67
4	C10AA07	rosuvastatin	53,08
5	B01AC06	acetilsalicilna kiselina	52,48
6	N05BA01	diazepam	40,23
7	C09AA05	ramipril	39,85
8	C03CA01	furosemid	36,18
9	C08CA01	amlodipin	34,16
10	M01AE01	ibuprofen	33,54

<https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/>

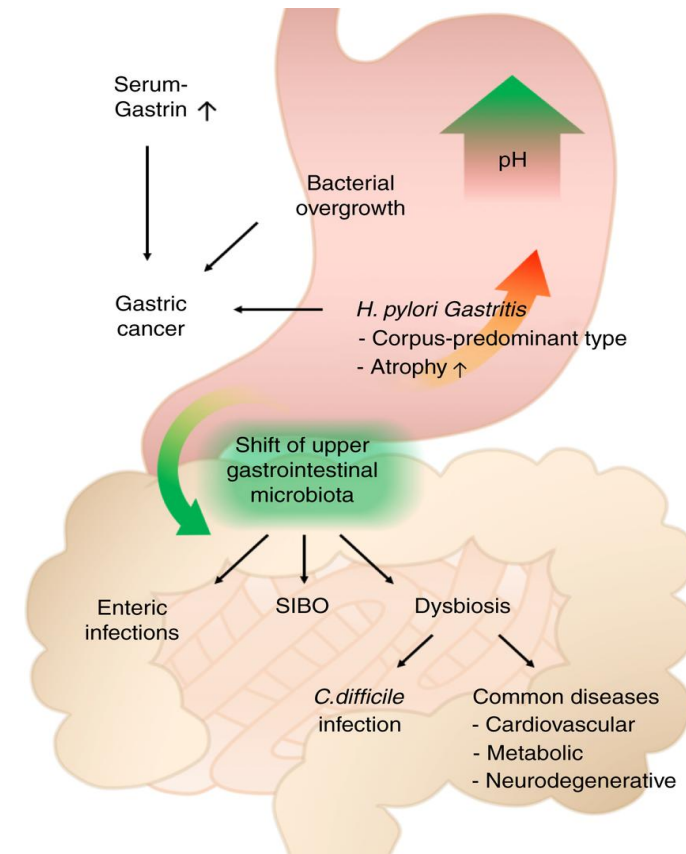
Suživot mikrobiote i lijekova

- Inhibitori protonske pumpe
- Metformin
- Nesteroidni protuupalni lijekovi
- Opioidi
- Statini
- Antipsihotici
- Antibiotici



Inhibitori protonske pumpe (IPP)

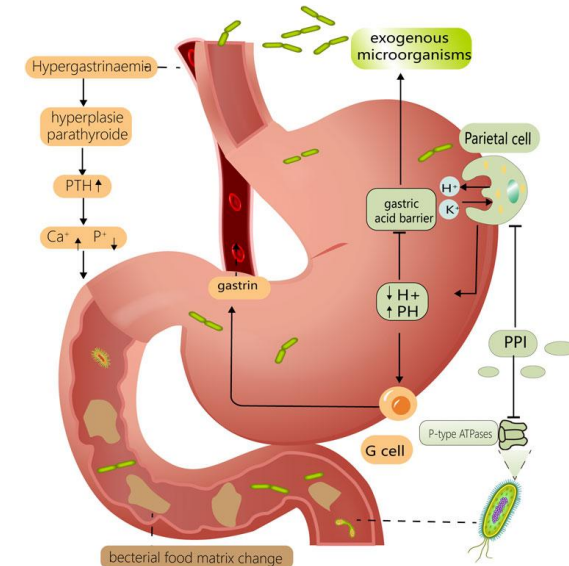
- značajno mijenjaju sastav crijevne mikrobiote – oko 20%
- IPP su povezani s povećanjem broja oralnih bakterija u crijevima,
- povećavaju zastupljenost potencijalno patogenih bakterija: *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escheria coli*
- povećana osjetljivost na infekcije s *Clostridium difficile*



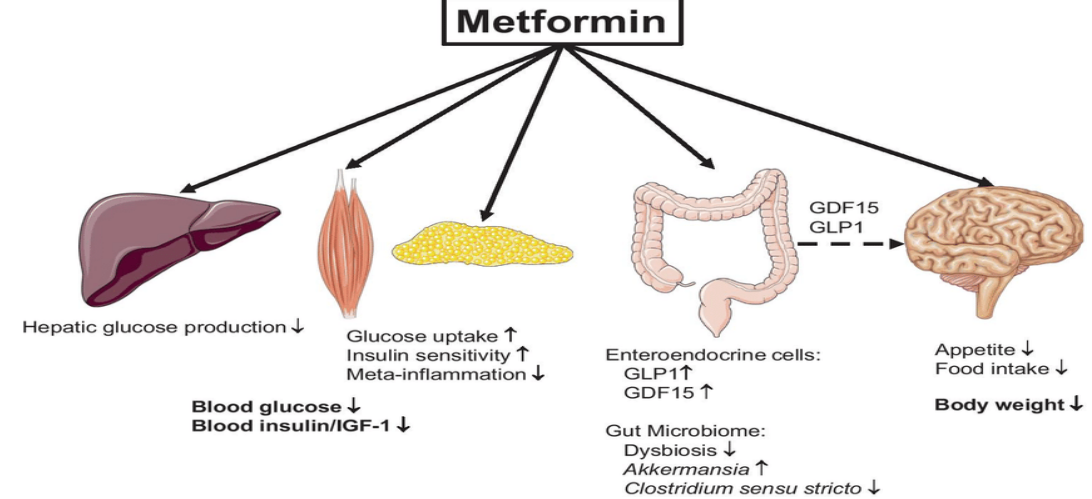
IPP – promjene u metaboličkim putevima

- smanjenje proizvodnje butirata,
- smanjenje želučane kiselosti,
- promjena apsorpcije hranjivih tvari,
- utječu na lučenje gastrina i parathormona,
- istodobna primjena s NSAID: moguće nepovoljno djelovanje na crijeva (Bifidobakterije)
- povećanje fekalnog kalprotektina

70 % IPP nepotrebno propisano

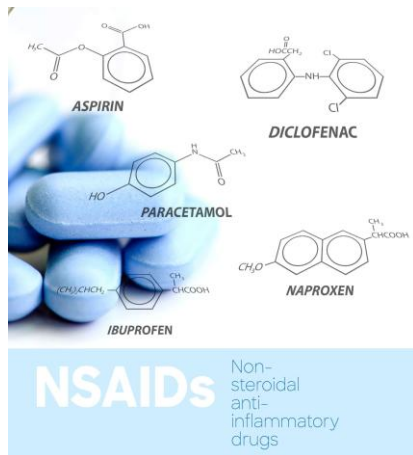


Metformin



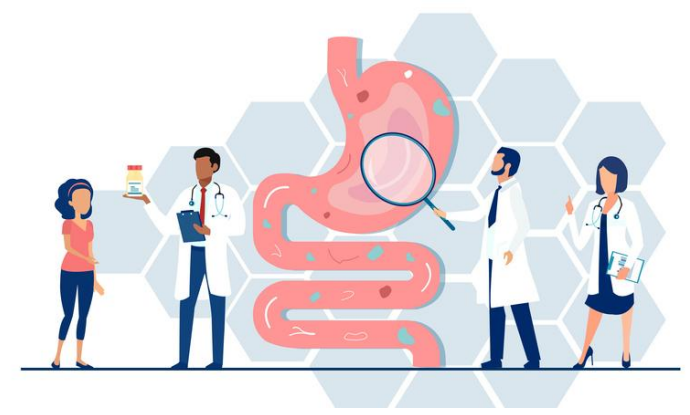
- povečava brojne članove grupe Gammaproteoacteria: *Escheria coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*,
- povečava prisutnost korisnih bakterija: *Akkermansia muciniphila* te *Butyrivibrio* i *Prevotella* koje proizvode kratkolančane masne kiseline - butirata
- intravenozno primjenjen metformin ne poboljšava metabolizam glukoze
- 16% nedostatak vitamina B12!

Nesteroidni protuupalni lijekovi



- ne mijenjaju značajno raznolikost crijevne mikrobiote, ali su povezani s taksonomskim promjenama
- oštećenje intestinalne barijere, smanjen protok krvi,
- mogu uzrokovati porast *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae* i *Desulfovibrionaceae* – pogotovo celekoksib i ibuprofen
- naproksen: *Enterobacteriaceae*
- *Clostridium perfringens* i *E.colli* povećavaju štetne učinke lijekova

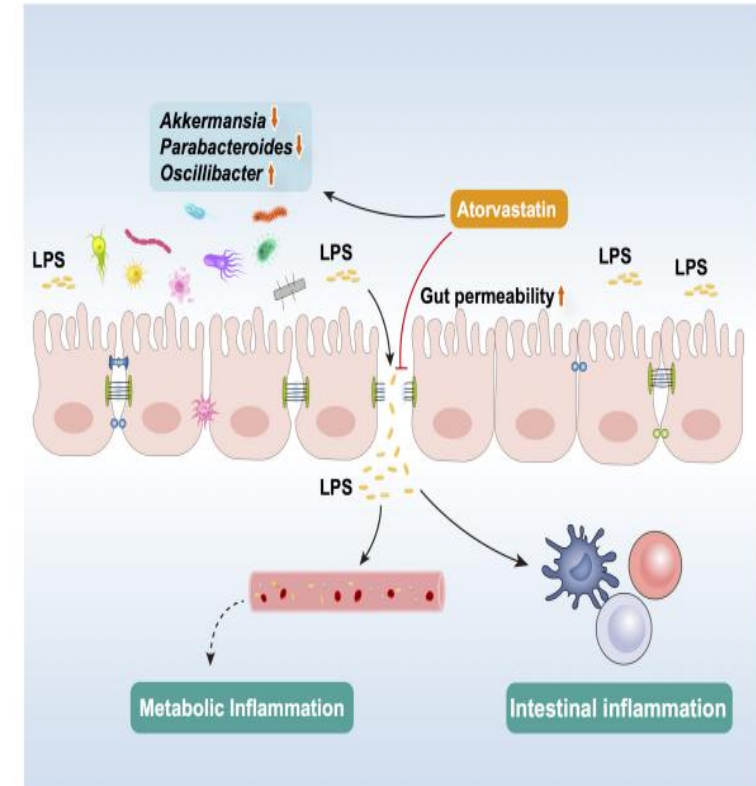
Opioidi



- konstipacija
- povećavaju α -diverzitet u nekim studijama,
- promjene u mikrobioti uključuju
 - **porast:** *Bifidobacterium*, *Parabacteroides*, *Alistipes*;
 - **pad:** *Roseburia*, *Ruminococcaceae*.
- povezani s narušenom crijevnom barijerom i mikrobiološkom translokacijom

Statini

- djeluju na žučne kiseline
- povećavaju: *Enterococcus*, *Actinomycetaceae*, *Enterobacteriaceae*.
- smanjuju: *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*.
- “poboljšanje homeostaze mikrobiote” kod koronarne bolesti

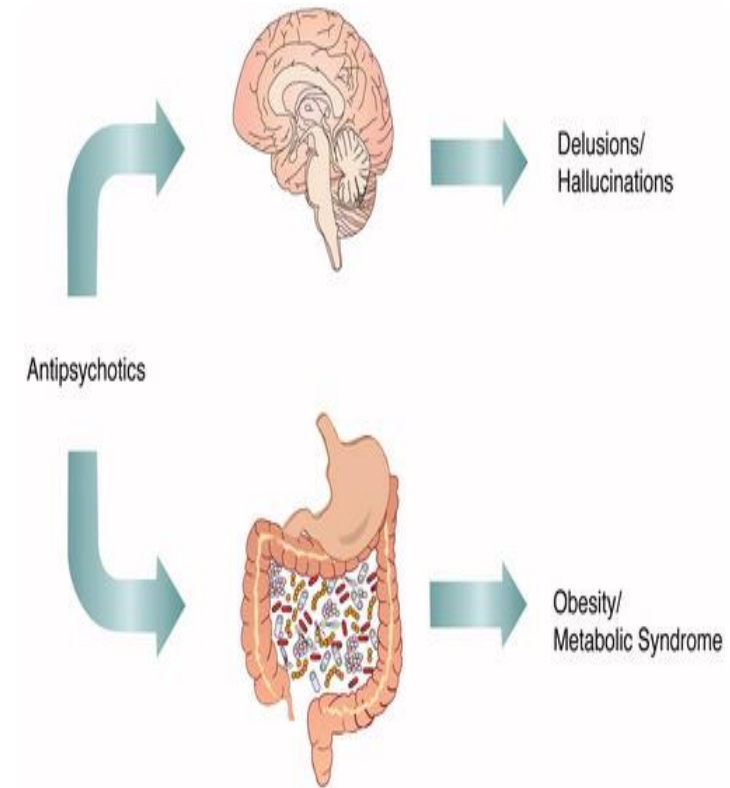


Cheng t. et al. The Intestinal Effect of Atorvastatin: *Akkermansia muciniphila* and Barrier Function. Front Microbiol. 2022.

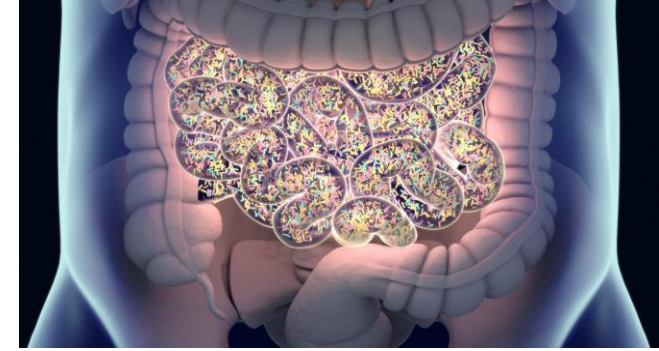
* Garg & Mohajeri, *Brain Research Bulletin*, 2024

Antipsihotici

- Olanzapin i klozapim utječu na promjene u omjeru Bacteroidetes:Firmicutes:
 - povećanje tjelesne mase,
 - inzulinska rezistencija,
 - poremećaj metabolizma glukoze i lipida.
- povećana razina upalnih citokina, utječu na hormone gladi (leptin, grelin) i promjene povezane s pretilošću.



Utjecaj mikrobiote na antipsihotike



Lijek	Bakterije povezane s metabolizmom	Mehanizam	Učinak
Klorpromazin	<i>Clostridium spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Eubacterium spp.</i>	Reduktivna deaminacija / dehalogenacija	Inaktivacija molekule
Risperidon	<i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Clostridium leptum</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	Reduktivni i sorpcijski procesi	Smanjena apsorpcija / promjena aktivnosti

Plastičnost mikrobiote

Prevenције i intervencije:

- vlaknasta prehrana,
- tjelovježba,
- san,
- probiotici i prebiotici,
- racionalna uporaba lijekova,
- individualizirani pristupi....



Farmakologija 21.stoljeća počinje u crijevima

