

léčiv. Dochází k tomu jednak přímou biochemickou přeměnou léčiva, která mění jeho rozpustnost a tím i dostupnost pro vstřebávání, jednak nepřímo prostřednictvím úprav složení žlučových kyselin, jež určují rozpouštění lipofilních látek ve střevním lumen. Dalším mechanismem je ovlivnění integrity střevní bariéry a exprese transportních proteinů (např. P-glykoproteinu, OATP, MRP), což reguluje přístup léčiva do cirkulace. Mikrobiální enzymy, zejména β-glukuronidázy, navíc umožňují dekonjugaci léčiv nebo jejich metabolitů a jejich opětovné vstřebávání v rámci enterohepatálního oběhu, jak bylo výše zmíněno na příkladu irinotekanu.

Přesná kvantifikace podílu mikrobiomu na metabolismu konkrétního léčiva je však složitá, zejména tam, kde hostitel i mikrobiom provádějí stejnou metabolickou transformaci. Příklady léčiv podléhajících mikrobiální modifikaci ve střevě jsou uvedeny v tabulce 1. Nicméně spektrum léčiv, u nichž se prokazuje podíl střevního mikrobiálního metabolismu, je velmi široké a stále narůstá (14). Rostoucí zájem o mikrobiální biotransformace léčiv podporil vývoj nástroje MicrobeRX, který využívá rozsáhlé databáze lidských i mikrobiálních enzymových reakcí k predikci biotransformací léčiv. Validace proběhla porovnáním predikovaných metabolitů s metabolity dříve identifikovanými v biologických vzorcích a uloženými v referenčních databázích. Při aplikaci na více než tisícovku perorálně podávaných léčiv vykázal MicrobeRX vysokou shodu s těmito expe-

rimentálně doloženými metabolity a prokázal tak svůj potenciál pro systematické mapování interakcí mezi mikrobiomem a farmakoterapií (15). Aby však bylo možné tyto poznatky klinicky využít, bude nutné provést systematické studie u pacientů, standardizovat hodnocení mikrobiálních funkcí a složení a vytvořit z toho jasná doporučení pro úpravu farmakoterapie.

### Nepřímé interakce

Právě metabolity vznikající činností mikrobiomu/hostitele, ať už ze stravy nebo z léčiv, jsou zodpovědné za neobvyklou šíři účinků střevního mikrobiomu. Mohou zasahovat prakticky do všech metabolických pochodů a regulovat imunitní systém, centrální nervovou soustavu i endokrinní funkce. Ovlivňují zánětlivé dráhy, integritu střevní bariéry, energetický metabolismus i metabolismus léčiv. Mohou například konkurovat léčivu na stejném vazebném místě hostitelských biotransformačních enzymů. Tragickým případem, kdy mikrobiální metabolity zásadně zasáhly do výsledku léčby, je současné podávání antivirotika **sorivudinu** a cytostatika 5-fluorouracilu. V 90. letech v Japonsku tato interakce vedla k selhání orgánů a úmrtí několika pacientů. Příčinou byla akumulace toxických hladin 5-fluorouracilu, protože bakteriální metabolit sorivudinu (E)-5-(2-bromovinyl)uracil inhiboval jeho odbourávání (16).

Mikrobiální metabolity mohou proniknout přes střevní bariéru do portálního oběhu a ná-

sledně do jater, kde ovlivňují expresi jaderných receptorů, jako jsou aryl-hydrokarbonový receptor (AhR) či pregnanový X receptor (PXR). Ty pak regulují činnost cytochromů P450 (CYP) a dalších enzymů zapojených do metabolismu léčiv. CYP představují klíčové enzymy zajišťující úvodní fázi biotransformace léčiv u člověka, přičemž izoformy z rodin CYP1, CYP2 a CYP3 se podílejí na metabolismu 70–80% všech klinicky užívaných léčiv a zároveň podmiňují značnou variabilitu odpovědi pacientů na léčbu (17). Genetické vlivy, rozdíly mezi pohlavími či účinky stravy a kouření na aktivitu CYP jsou poměrně dobře známy. Například grapefruitová šťáva inhibicí CYP3A4 zvyšuje biologickou dostupnost statinů, blokátorů kalciových kanálů či cyklosporinu, zatímco těžalka tečkovaná jeho indukci účinnost řady léčiv snižuje. Zvýšení aktivity CYP1A2 skrze indukci AhR kouřením pak urychluje metabolismus teofylinu, klozapinu či olanzapinu, a u kuřáků proto bývá nutné podávat vyšší dávky (18).

Studie na GF myších ukázaly, že také absence střevního mikrobiomu mění expresi i aktivitu některých jaterních CYP. CYP3A4, u člověka nejhodněji zastoupený ve střevě i v játrech a podílející se na metabolismu přibližně 50% všech léčiv, vykazoval u GF myší výrazně nižší hladiny mRNA, proteinu i enzymatické aktivity. Pozoruhodným zjištěním bylo, že kolonizace GF myší jediným bakteriálním kmenem stačila k výrazné modulaci exprese jaterních enzymů CYP, což podtrhuje citlivost těchto regulačních drah na mikrobiální podněty (19). Tyto výsledky

Tab. 1. Příklady léčiv metabolizovaných bakteriemi střevního mikrobiomu (40)

Klinické využití	Léčivo	Mikrobiální enzymatický proces	Vliv na léčivo	Bakteriální druh
Antibiotika	Prontosil	azoredukce	aktivace proléčiva	neznámý
	Metronidazol	redukce	degradace/zvýšená eliminace	neznámý
	Chloramphenicol	tvorba aminu a hydrolyza	zvýšená toxicita	neznámý
Protizánětlivá léčiva	Sulfasalazin	azoredukce	aktivace proléčiva	neznámý
	Olsalazin	azoredukce	aktivace proléčiva	neznámý
	Sulindac	redukce sulfoxidu	zvýšená aktivita	neznámý
Analgetika	Paracetamol (acetaminofen)	O-sulfatace; štěpení C-S vazby	zvýšená toxicita	neznámý
	Fenacetin	acetaminofen-3-cysteinu deacetylase	snížená aktivita	neznámý
Kardiotonika	Digoxin	redukce	snížená aktivita	<i>Eggerthella lenta</i>
Antipsychotika	Risperidon	štěpení isoxazolu nebo hydroxylace	vyvolání příznaků Parkinsonovy choroby	neznámý
	L-DOPA	dehydroxylace	snížená aktivita	neznámý
	Zonisamid	redukce	neznámý	neznámý
Hypolipidemika	Lovastatin	hydrolyza	změna farmakokinetiky	neznámý
Hypnotika	Nitrazepam	nitroredukce	indukce teratogenity	<i>Clostridium leptum</i>
Antiulcerotika	Omeprazol	redukce sulfoxidu	produkce sulfidových metabolitů	neznámý
Antihelminatika	Levamisol	otevření thiazolového kruhu	zvýšená aktivita	<i>Bacteroides</i> a <i>Clostridium spp.</i>
Chemoterapeutika	Irinotekan	hydrolyza β-glukuronidu	zvýšená toxicita	bakterie produkující β-glukuronidázy
	Gemcitabin	deaminace cytidinu	inaktivace léčiva	<i>Gammaproteobacteria</i> <i>Escherichia coli</i>