Vplyv non-antibiotických liečiv na gastrointestinálnu mikroflóru

Zverejnené: 21. októbra 2026 | Autor: PharmDr. Anna Šimičeková



Gastrointestinálny mikrobióm predstavuje komplexný a dynamický ekosystém, ktorý zohráva kľúčovú úlohu v udržiavaní homeostázy ľudského organizmu. Hoci je negatívny vplyv antibiotík na črevnú mikroflóru v lekárskej a farmaceutickej praxi dlhodobo známy a akceptovaný, vplyv non-antibiotických liečiv (bez primárneho antimikrobiálneho účinku) zostával po dlhú dobu v úzadí. Moderné skríningové a metagenomické štúdie však odhaľujú, že prekvapivo vysoké percento bežne predpisovaných humánnych liečiv vykazuje signifikantnú antimikrobiálnu aktivitu voči kľúčovým kmeňom črevných komenzálov. Tento fenomén nielenže vysvetľuje mnohé nežiaduce účinky liekov, ale prispieva aj k rozvoju systémových metabolických zmien a potenciálne stimuluje vznik skríženej rezistencie na antibiotiká.

Rozsah interakcie: Koľko liečiv reálne ovplyvňuje mikrobióm?

Prelom v tejto oblasti priniesol rozsiahly skríning Európskeho laboratória pre molekulárnu biológiu (EMBL), ktorý

testoval viac ako 1 000 komerčne dostupných liečiv proti 40 reprezentatívnym kmeňom ľudských črevných baktérií. Výsledky ukázali, že až 24 % liečiv určených na liečbu neinfekčných humánnych ochorení (teda non-antibiotík) inhibuje rast aspoň jedného bakteriálneho kmeňa in vitro. Medzi najviac zastúpené skupiny patrili psychofarmaká (antipsychotiká, antidepresíva), cytostatiká a inhibítory protónovej pumpy [1]. Tento zásah do črevnej eubiózy vedie k redukcii citlivých prospešných druhov, ako sú *Roseburia intestinalis* alebo *Eubacterium rectale*, ktoré sú hlavnými producentmi protizápalového butyrátu [2].

Najvýznamnejšie skupiny non-antibiotických liečiv a ich mechanizmy účinku

Zmeny v zložení mikrobioty sú vysoko špecifické pre jednotlivé terapeutické skupiny liečiv [3]. Medzi najčastejšie predpisované molekuly s dokázaným vplyvom na črevný ekosystém patria:

1. Inhibítory protónovej pumpy (PPI): Inhibítory protónovej pumpy (napr. omeprazol, pantoprazol) patria globálne k najužívanejším liekom [4]. Ich primárny mechanizmus – supresia sekrécie kyseliny chlorovodíkovej v žalúdku a následné zvýšenie intraluminálneho pH – odstraňuje prirodzenú kyslú bariéru hostiteľa. To umožňuje masívnu translokáciu orálnych mikroorganizmov (napr. rodov *Rothia* a *Actinomyces*) do nižších častí gastrointestinálneho traktu [7]. Súčasne dochádza k premnoženiu čeľadí *Enterobacteriaceae* a *Enterococcaceae* [3]. Tento stav dramaticky znižuje kolonizačnú rezistenciu čreva a zvyšuje riziko enterálnych infekcií, najmä vyvolaných patogénom *Clostridioides difficile* [7].

2. Metformín: Prvolíniové antidiabetikum metformín vykazuje silný obojsmerný vzťah s črevným mikrobiómom [5]. Metformín signifikantne mení zastúpenie viac ako 80 bakteriálnych druhov v ľudskom trakte [3]. Typicky zvyšuje relatívne zastúpenie druhov *Escherichia coli* a *Akkermansia muciniphila*, zatiaľ čo znižuje výskyt druhu *Intestinibacter bartlettii* [5]. Zaujímavosťou je, že tieto zmeny nie sú len vedľajším efektom, ale čiastočne sprostredkovávajú samotný terapeutický účinok lieku prostredníctvom modulácie genofondu pre syntézu mastných kyselín s krátkym reťazcom (SCFA – najmä acetátu a propionátu) a ovplyvnenia metabolizmu žlčových kyselín [6]. Na druhej strane, zvýšená produkcia plynov vyvolaná proliferáciou niektorých kmeňov *Escherichia* priamo koreluje s gastrointestinálnou intoleranciou metformínu (hnačky, meteorizmus), ktorou trpí až 30 % pacientov [2].

3. Nesteroidné antiflogistiká (NSAID): NSAID (napr. ibuprofén, diklofenak) menia mikrobióm lokálnym toxickým pôsobením na mitochondrie črevných buniek a tiež nepriamo cez inhibíciu cyklooxygenáz (COX), čo vedie k narušeniu integrity a zvýšeniu permeability črevnej sliznice [2]. Dlhodobé užívanie NSAID stimuluje posun k dysbiotickému profilu so zvýšeným zastúpením gramnegatívnych patobiontov, najmä nárastom *Gammaproteobacteria* a *Enterococcaceae* [3]. Tento proces priamo poškodzuje sliznicu tenkého čreva, spôsobuje slizničné ulcerácie a prispieva k rozvoju tzv. NSAID-indukovanej enteropatie [4].

4. Psychofarmaká a antipsychotiká: Druhá generácia atypických antipsychotík (napr. kvetiapín, olanzapín, risperidón) má preukázateľné antimikrobiálne vlastnosti pripomínajúce antibiotiká [1]. Ich užívanie je spojené s výrazným poklesom celkovej diverzity mikrobiómu (alfa-diverzity) a znížením pomeru *Bacteroidetes* k *Firmicutes* [3]. Tento špecifický dysbiotický profil zvyšuje efektivitu získavania energie z potravy a je jedným z kľúčových faktorov zodpovedných za metabolické vedľajšie účinky týchto liečiv, ako je masívny prírastok hmotnosti hostiteľa a rozvoj inzulínovej rezistencie [4].

5. Hypolipodemiká (Statíny): Statíny (napr. atorvastatín, rosuvastatín) taktiež preukázateľne modulujú štruktúru črevných komunít, pričom ich vplyv sa koncentruje na bakteriálne druhy zapojené do metabolizmu a premeny žlčových kyselín [3]. Tieto mikrobiálne zmeny spätne ovplyvňujú črevné transportéry, čo vedie k zmenám v systémovej biologickej dostupnosti samotných statínov v organizme hostiteľa [8].

Riziko rozvoja antibiotickej rezistencie

Z farmaceutického hľadiska je alarmujúcim zistením fakt, že molekulárne mechanizmy, ktoré baktérie využívajú na obranu pred non-antibiotickými liečivami, sa výrazne prekrývajú s mechanizmami rezistencie na klasické antibiotiká. Bakteriálne efluxné pumpy (napríklad multiliekový efluxný systém TolC) dokážu aktívne pumpovať von z bunky nielen antibiotiká, ale aj antipsychotiká či PPI [1]. Dlhodobá expozícia bežným humánnym liekom tak vytvára kontinuálny selekčný tlak, ktorý uľahčuje prežitie mutantných kmeňov s nadmernou expresiou efluxných púmp [2]. Tento nenápadný proces môže priamo prispievať k celosvetovej kríze šírenia rezistencie na antimikrobiálne látky (AMR) bez toho, aby pacient kedykoľvek predtým reálne užíval antibiotiká [1].

Implikácie pre dispenzačnú prax farmaceuta

Tieto nové poznatky stavajú farmaceutov do kľúčovej pozície pri manažmente racionálnej farmakoterapie [2]. Pri dispenzácii non-antibiotických liečiv s preukázaným negatívnym vplyvom na mikrobióm je opodstatnené implementovať nasledovné odporúčania:

- Cielená edukácia o chronickej terapii: U pacientov dlhodobo nastavených na terapiu PPI alebo vysoké dávky metformínu je potrebné aktívne monitorovať prítomnosť chronických gastrointestinálnych symptómov [4].
- Odporúčanie probiotickej podpory a eubiotík: Suplementácia selektívnymi kmeňmi (napríklad probiotikami s obsahom *Bifidobacterium* alebo kvasinky *Saccharomyces boulardii*) môže pomôcť zmierniť dysbiotické zmeny a obnoviť narušenú integritu slizničnej bariéry [2].
- Podpora produkcie postbiotík: Využitie mikrokapsulovaného butyrátu sodného predstavuje moderný prístup k potláčaniu symptómov, ako je syndróm bakteriálneho prerastania v tenkom čreve (SIBO), ktorý často sprevádza metabolické poruchy a alterácie mikroflóry [8].
- Striktná obmedzenosť indikačného rámca u PPI: Farmaceut by mal prostredníctvom dispenzačnej kontroly zamedziť nadužívaniu a neopodstatnenému predlžovaniu terapie PPI bez jasnej klinickej indikácie [7].

Záver

Vplyv non-antibiotických liečiv na gastrointestinálnu mikroflóru predstavuje novú paradigmu v klinickej farmácii. Ukazuje sa, že lieky neliečia len bunky ľudského hostiteľa, ale zásadným spôsobom pretvárajú náš mikrobiálny orgán (ako sa dnes mikrobióm kvôli svojej komplexnosti často označuje) [2]. Pochopenie týchto komplexných interakcií umožňuje farmaceutovi lepšie predvídať nežiaduce účinky, personalizovať starostlivosť o pacienta a prispievať k ochrane mikrobiálnej diverzity ako neoddeliteľnej súčasti ľudského zdravia.

Zoznam použitej literatúry

[1] MAIER, L., PRUTEANU, M., KUHN, M. et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. Nature. 2018, vol. 555, pp. 623–628. ISSN 0028-0836.

[2] WEERSMA, R. K., ZHERNAKOVA, A., a VAN OMMEN, G. J. B. Interaction between drugs and the gut microbiome. Gut. 2020, vol. 69, no. 8, pp. 1510–1519. ISSN 0017-5749.

[3] VICH VILA, A., COLLIJ, V., SANNA, S. et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. Nature Communications. 2020, vol. 11, art. no. 362. ISSN 2041-1723.

[4] JACKSON, M. A., VERDI, S., MAXAN, M. E. et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. Gut. 2016, vol. 65, no. 3, pp. 409–415. ISSN 0017-5749.

[5] FORSLUND, K., HILDEBRAND, F., NIELSEN, T. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature. 2015, vol. 528, pp. 262–266. ISSN 0028-0836.

[6] SUN, L., XIE, C., WANG, G. et al. Metformin improves glucose homeostasis through an AMPK-dependent peptide-controlled gut microbiome-BAT axis. Nature Medicine. 2018, vol. 24, pp. 1119–1124. ISSN 1078-8956.

[7] IMHANN, F., BONDER, M. J., VICH VILA, A. et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiota. Gut. 2016, vol. 65, no. 5, pp. 740–748. ISSN 0017-5749.

[8] ZHERNAKOVA, A., KURILSHIKOV, A., BONDER, M. J. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. Science. 2016, vol. 352, no. 6285, pp. 565–569. ISSN 0036-8075.