

VZÁJOMNÝ VZŤAH MEDZI ČREVNOU MIKROBIOTOU A VYBRANÝMI PSYCHOFARMAKAMI

souborný článok

Marcela Šoltýsová^{1,2}
Aleksandra Tomova¹
Daniela Ostatníková¹

¹Fyziologický ústav, Akademické centrum výskumu autizmu LF UK, Bratislava, Slovenská republika

²Detská psychiatrická ambulancia, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica, Slovenská republika

Kontaktná adresa:

MUDr. Marcela Šoltýsová
Akademické centrum výskumu autizmu LF UK
Sasinkova 2
813 72 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: marcela.soltysova@gmail.com

Súhrn

Šoltýsová M, Tomova A, Ostatníková D. Vzájomný vzťah medzi črevnou mikrobiotou a vybranými psychofarmakami

Vedecký záujem o interakciu črevnej mikrobioty s centrálnou nervovou sústavou prináša v posledných rokoch zaujímavé závery. Stovky druhov baktérií v ľudskom gastrointestinálnom trakte obojsmerne komunikujú s mozgom viacerými cestami. Prostredníctvom hlavnej vetvy parasimpatikového nervového systému, ktorou je nervus vagus, ale aj cestou regulácie imunitného systému a tvorbou mastných kyselín s krátkym reťazcom zásadne ovplyvňujú jeho fungovanie. Naopak, centrálny nervový systém ovplyvňuje zloženie črevnej mikrobioty napríklad prostredníctvom osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (HPA os – hypothalamic-pituitary-adrenal axis). Potvrdilo sa, že črevná dysbióza má svoj podiel na etiopatogenéze duševných porúch, akými sú napríklad poruchy autistického spektra, depresívne a úzkostné poruchy, poruchy príjmu potravy, schizofrénia a demencie. Navyše, v posledných rokoch sa pozornosť vedy posunula aj k skúmaniu vzájomného vzťahu medzi mikrobiotou a psychofarmakami. Väčšina doteraz realizovaných štúdií bola zameraná na antipsychotiká a antidepresíva, určité dáta sú ale dostupné aj pre benzodiazepínové anxiolytiká, stabilizátory nálady, opioidné analgetiká, alkohol či iné psychoaktívne látky. Náš prehľadový článok má za cieľ poukázať na význam mikrobioty pre oblasť psychofarmakológie, so zameraním sa na skupinu atypických antipsychotík a antidepresív. Ukazuje sa, že črevná mikrobiota má vplyv

Summary

Šoltýsová M, Tomova A, Ostatníková D. The relationship between gut microbiota and selected psychotropic drugs

In recent years, the interest of science in the interaction between gut microbiota and central nervous system resulted in interesting findings. Hundreds of bacterial species in human gastrointestinal tract communicate with the brain by several pathways. Microbiota affects its functioning by the main nerve of parasympathetic division of central nervous system the vagus nerve, but also through regulation of the immune system and through production of short-chain fatty acids. Conversely, the central nervous system affects the composition of gut microbiota e.g. through the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Gut dysbiosis has been shown to play a role in the etiopathogenesis of mental disorders such as autism spectrum disorders, depressive and anxiety disorders, eating disorders, schizophrenia and dementia. In addition, the focus of science in recent years has shifted to explore the relationship between microbiota and psychotropic drugs. The vast majority of published studies have focused on antipsychotics and antidepressants, but preliminary data are available for benzodiazepine anxiolytics, mood stabilizers, opioid analgesics, alcohol and other psychoactive substances. Our review aims to highlight the importance of gut microbiota in the field of psychopharmacology, focusing on an atypical antipsychotics and antidepressants. The gut microbiota has been shown to affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs and, conversely,

na farmakokinetiku a farmakodynamiku liečiv a naopak, nielen antibiotiká, ale aj lieky iných skupín menia zloženie mikrobioty. Tieto vzájomné interakcie môžu následne ovplyvniť terapeutickú odpoveď na liečbu alebo viesť k rozvoju nežiaducich účinkov. Súčasný poznatky tiež naznačujú možné budúce využitie probiotík a fekálnej mikrobiálnej transplantácie v prevencii rozvoja duševných porúch a v ich liečbe.

Kľúčové slová: antidepresíva, antipsychotiká, črevná mikrobiota, os črevo-mozog, psychofarmaká.

not only antibiotics but also other drugs can alter the composition of microbiota. These interactions may subsequently alter the therapeutic response or lead to the development of side effects of the treatment. Current knowledge also suggests possible future importance of probiotics and fecal microbial transplantation in the prevention of the development of mental disorders or in its treatment.

Key words: antidepressants, antipsychotics, gut-brain axis, gut microbiota, psychotropic drugs.

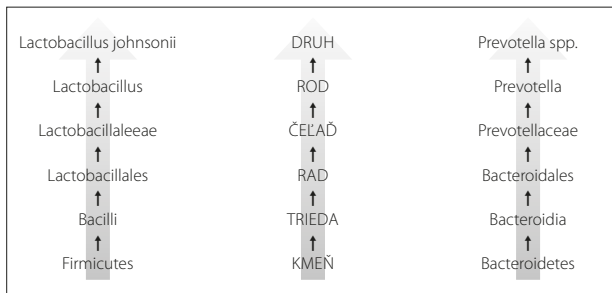
ÚVOD

Spotreba liekov určených na liečbu ochorení nervového systému v posledných rokoch na Slovensku stúpa. Podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) ide o druhú najčastejšie predpísanú skupinu liekov, na prvom mieste sú lieky na kardiovaskulárny systém. V roku 2019 bolo predpísaných 14,3 mil. balení liekov na nervový systém, v roku 2017 to bolo 13,7 milióna balení (NCZI, 2019).¹ Do tejto skupiny patria aj psychofarmaká, lieky používané na liečbu duševných porúch. Vieme, že užívanie mnohých z nich je spojené s výskytom metabolických nežiaducich účinkov, so slabou terapeutickou odpoveďou, alebo vznikom rezistencie na liečbu. V posledných dvoch dekádach enormne vzrástol záujem vedeckej komunity o vzájomný vzťah medzi črevom a centrálnou nervovou sústavou (CNS). Vedecké štúdie odhalili výskyt biliónov mikroorganizmov v ľudskom gastrointestinálnom trakte (GIT), ktoré súhrnne označili pojmom *črevná mikrobiota*. V literatúre sa tento pojem často zamieňa s pojmom *mikrobióm*, ten však slúži na označenie genómu danej mikrobioty. Komunikácia medzi črevom a mozgom je obojsmerná a dostala pomenovanie „os mikrobiota-črevo-mozog“. Táto signalizácia v sebe zahŕňa enterický nervový systém, autonómny nervový systém, imunitný a neuroendokrinný systém a ich správne fungovanie je nevyhnutné na zachovanie homeostázy organizmu. Doterajšie výskumy odhalili vplyv črevnej mikrobioty na mnohé funkcie ľudského tela. Potvrdil sa ich vplyv na bunky a gény hostiteľa, vplyv na imunitný, gastrointestinálny či kardiovaskulárny systém, ale aj na mozog a komplexné neurologické funkcie. Tento fakt privádza vedcov k úvahe označovať mikrobiotu za samostatný „orgán“.² Významný priestor sa venuje potenciálnemu vplyvu mikroorganizmov na vznik rôznych ochorení u človeka, avšak začína sa nahliadať na mikrobiotu nielen ako na pôvodcu ochorení, ale aj ako pôvodcu zdravia. Výsledky štúdií z posledných rokov naznačujú, že úloha mikroorganizmov v našich životoch je oveľa významnejšia, ako by

sme očakávali. Dysbalancia črevnej mikrobioty sa dáva do súvislosti napríklad so vznikom refluxu, peptického vredu, syndrómu dráždivého čreva, obezity, aterosklerózy, diabetu II. typu, či alergických ochorení.³ Tiež bola potvrdená súvislosť medzi zmenami mikrobioty a duševnými poruchami, napríklad poruchami autistického spektra, depresiou, úzkostnými poruchami, schizofréniou, poruchami príjmu potravy alebo Alzheimerovou demenciou.^{4,5} Navyše, v poslednom desaťročí sa začali objavovať práce, ktoré opisujú vzájomný vzťah medzi črevnou mikrobiotou a metabolizmom a účinkom psychofarmák. *In vitro* aj *in vivo* štúdie preukázali, že nielen črevná mikrobiota ovplyvňuje funkcie mozgu, ale aj užívanie psychofarmák a psychotropných látok vedie k zmenám v zložení črevnej mikrobioty. Doterajšie práce v tejto oblasti sa venovali najmä vplyvu užívania vybraných druhov antipsychotík a antidepresív na mikrobiotu a možnému vplyvu mikrobioty na účinnosť a farmakokinetiku týchto liekov.

ČREVNÁ MIKROBIOTA

V priebehu evolúcie sa vytvoril symbiotický vzťah medzi rôznymi druhmi mikroorganizmov a človekom ako hosťiteľským organizmom. Mikroorganizmy sa u človeka nachádzajú na povrchu aj vnútri tela. Sú prítomné na koži, na sliznici ústnej dutiny, v slinách, v gastrointestinálnom trakte, vaginálnej sliznici, ale aj na sliznici respiračného traktu a v spojovke. Najnovšie výskumy navyše dokázali prítomnosť baktérií v prsnej žľaze, uretre a močovom mechúre.⁶ Ľudský gastrointestinálny trakt obsahuje približne 3×10^{13} mikroorganizmov. Pre predstavu, u človeka s hmotnosťou 70 kg by ich hmotnosť mohla byť okolo 200 g.⁷ Okrem baktérií, ktoré sú najčastejšie skúmanými mikroorganizmami v GIT, je tento dynamický mikrobiálny ekosystém tvorený tiež vírusmi, archebaktériami, kvasinami a jednobunkovými eukaryotmi. Poznať taxonomickú klasifikáciu črevných baktérií je kľúčové pri porozumení štúdiám pojednávajúcim o črevnej mikrobiote (obr. 1).



Obr. 1. Taxonómia baktérií

Hlavnými bakteriálnymi kmeňmi osídľujúcimi črevný trakt sú *Bacteroidetes* a *Firmicutes*, ktoré spolu tvoria asi 90 % celej mikrobioty.⁸ Dôležité je aj ich vzájomné pomerne zastúpenie, ktoré sa ukázalo byť významným markerom obezity a indexu telesnej hmotnosti (BMI – body mass index).² V menšom množstve sú v GIT zastúpené kmene *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* a *Cyanobacteria*.³ Genetický materiál mikrobioty je asi 100× väčší ako ľudský genóm.⁹ Niektoré baktérie sú súčasťou tranzientnej flóry, iné majú tendenciu trvalo osídľovať tráviaci trakt. Distribúcia a zastúpenie jednotlivých

bakteriálnych druhov sa líši v rôznych úsekoch GIT, pričom hustota ich výskytu je najvyššia v hrubom čreve.¹⁰ Súvisí to s kyslým prostredím žalúdka, črevnou peristaltikou, sekréciou IgA na sliznici, aktivitou imunitného systému a vplyvmi prostredia.^{3,11} Iné druhy baktérií dominujú v lumene čreva a iné na jeho sliznici, zároveň bola v lumene čreva opísaná vyššia diverzita.^{12,13} Na základe variácie v zastúpení troch hlavných bakteriálnych rodov bola navrhnutá klasifikácia mikrobioty do 3 enterotypov: *Bacteroides* (enterotyp 1), *Prevotella* (enterotyp 2) a *Ruminococcus* (enterotyp 3). Zdá sa, že tieto nie sú ovplyvnené vekom, pohlavím, BMI a ani geograficky.¹⁴

Diverzita mikrobioty narastá s vekom. Približne vo veku troch rokov dieťaťa je zloženie črevnej mikrobioty podobné jej zloženiu u dospelého jedinca.¹⁵ Tento proces je výsledkom zrenia ovplyvneného genetikou, spôsobom pôrodu a výživy novorodenca, infekciami prekonanými počas života, antibiotickou terapiou, ale aj kultúrnymi a stravovacími návykmi, životným štýlom, fyzickou aktivitou, prežívaným stresom a fyziológiou čreva.^{2,11,16} V priebehu starnutia opäť dochádza k poklesu jej diverzity, pravdepodobne zhoršením stravovania a trávenia, zmenami vo vstrebávaní živín a poklesom aktivity imunitného

Tab. 1. Vplyv psychofarmák na črevnú mikrobiotu

Liečivo	Efekt na mikrobiotu	Mikrobiálna diverzita	Literatúra
olanzapín	↑ Firmicutes ↓ Bacteroidetes ↓ E. coli	↓ diverzita	Davey et al., 2013 Morgan et al., 2014
risperidón	↑ Firmicutes ↓ Bacteroidetes	↓ diverzita	Bahr et al., 2015
aripiprazol	↑ <i>Clostridium</i> ↑ <i>Ruminoclostridium</i> ↑ <i>Intestinibacter</i> ↑ <i>Eubacterium coprostanoligenes</i>		Cusotto et al., 2019
fluoxetín, escitalopram, venlafaxín, duloxetín	↓ <i>Ruminococcus</i> ↓ <i>Adlercreutzia</i>		Lukić et al., 2019
escitalopram	minimálny efekt na E. coli		Cusotto et al., 2018
sertralín	↓ <i>S. aureus</i> ↓ <i>E. coli</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>Brucellae</i> ↓ <i>Cryptococcus neoformans</i> ↓ <i>Coccidioides immitis</i> ↓ <i>Candida spp.</i> ↓ <i>Leishmania donovani</i> ↓ <i>Corynebacterium urealyticum</i> ↓ <i>Proteus</i>		Ayaz et al., 2015 Lass-Flörl et al., 2003 Muñoz-Criado et al., 1996 Palit et al., 2008 Paul et al., 2016 Rossato et al., 2016
fluoxetín	↓ <i>S. aureus</i> ↓ <i>E. coli</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>L. rhamnosus</i> ↓ <i>L. johnsonii</i> ↓ <i>Bacteroidales S24-7</i>		Cusotto et al., 2019 De Sousa et al., 2018 Lyte et al., 2019
ketamín	↓ <i>S. aureus</i> ↓ <i>S. epidermidis</i> ↓ <i>E. faecalis</i> ↓ <i>S. pyogenes</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>C. albicans</i> ↓ <i>Ruminococcus</i> ↓ <i>Mucispirillum</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Turicibacter</i>		Begec et al., 2013 Getachew et al., 2018 Gocmen et al., 2008

systemu.¹¹ U starých ľudí je opísaná prevaha kmeňa *Bacteroidetes* a rodu *Clostridium*, u mladých dospelých dominuje zastúpenie kmeňa *Firmicutes*.^{11,17} Mikrobiota plní v organizme množstvo funkcií, hrá zásadnú úlohu v trávení a metabolizme, črevnej peristaltike, udržiavaní optimálneho pH a integrity črevnej mukózy, ale napomáha tiež zrenie imunitného a nervového systému a chráni organizmus pred patogénmi.^{11,18}

OS MIKROBIOTA-ČREVO-MOZOG

Ako teda prebieha komunikácia medzi črevom a mozgom? Vedci opísali viacero dráh tejto komunikácie, hoci presný mechanizmus signalizácie ešte stále nie je plne objasnený. Enterický systém ako vetva autonómneho nervového systému bol kedysi označovaný za „druhý mozog“ ľudského tela. A to vďaka porovnateľnosti s mozgom vo svojej veľkosti, komplexnosti, neurotransmiteroch a signálnych molekulách. Tento systém pozostáva z 200 až 600 miliónov neurónov (senzorických, motorických a interneurónov), čo je počet, ktorý zodpovedá počtu neurónov v spinálnej mieche. Plocha sliznice črevného traktu má väčší povrch, ako je celková plocha ľudskej kože. Takzvané s črevom asociované lymfoidné tkanivo (GALT – gut associated lymphoid tissue) tvorí asi 2/3 všetkých imunitných buniek tela s tisíckami enteroendokrinných buniek produkujúcich viac ako 20 známych hormónov.¹⁹ Viaceré prehľadové práce opísali cesty vzájomnej komunikácie medzi črevom a CNS.^{20–22} Významnou je hlavná vetva parasympatikového nervového systému *nervus vagus*, ktorý inervuje vnútorné orgány – srdce, pľúca, pečeň, pankreas, žalúdok a črevá. Opisuje sa vzájomná stimulácia medzi *nervus vagus* a črevnými baktériami s následným ovplyvnením komplexných funkcií mozgu a behaviorálnych prejavov. Je známe, že určité druhy baktérií zvyšujú produkciu prozápalových cytokínov (napr. TNF- α , IL-1 β , IL-6), ktoré pôsobia buď priamo na *nervus vagus*, alebo po prestupe do krvného obehu ovplyvňujú integritu hematoencefalickej bariéry a umožnia tak prestup týchto molekúl do CNS. Animálne štúdie preukázali zmeny v správaní u zvierat po podaní prozápalových cytokínov v zmysle redukcie príjmu potravy, poklesu aktivity, sociálnych a sexuálnych interakcií a exploračného správania. Funkciu mediátorov medzi črevom a mozgom plnia aj masťné kyseliny s krátkym reťazcom (tzv. SCFAs – short chain fatty acids), ktoré sú produktami bakteriálnej fermentácie v čreve. Kyselina maslová a kyselina propiónová zvyšujú expresiu génu pre tyrozín hydroxylázu, čo v konečnom dôsledku vedie k zvýšenej syntéze dopamínu a noradrenalínu. Kyselina propiónová ovplyvňuje aj sérotonínergickú transmisiu, znižuje hladinu gama-aminomaslovej kyseliny (GABA), sérotonínu a dopamínu v *in vivo* experimentoch. SCFAs majú dôležitú úlohu v regulácii mikrogliie, ktorá je nevyhnutná pri vyzrievaní mozgu, oprave poškodení, udržiavaní integrity hematoencefalickej bariéry a ako podpora neuronálnych sietí. U sterilných myší boli potvrdené defekty v mikroglii s následným oslabením vrodenej imunity. Dôležitou súčasťou komunikácie črevo-mozog sú enteroendokrinné bunky v sliznici GIT. Pôsobením rôznych stimulov uvoľňujú neuroaktívne peptidy, ako sú

glukagónu podobný peptid 1 (GLP-1), cholecystokinín (CCK) a peptid YY (PYY), ktoré v organizme plnia viaceré funkcie. Ovplyvňujú napríklad črevnú motilitu, sekréciu v čreve, metabolizmus, a podieľajú sa tiež na regulácii emócií a stresovej odpovede. Na uvoľňovanie hormónov regulujúcich príjem potravy z enteroendokrinných buniek majú vplyv aj samotné SCFAs. Štúdie preukázali odlišný počet enteroendokrinných buniek a nižšiu hladinu GLP-1, PYY a CCK u sterilných myší. Proteíny vylučované *E. coli*, ale tiež kyselina propiónová a prebiotiká stimulujú uvoľňovanie GLP-1 a PYY. Podávanie prebiotík u ľudí navyše viedlo k zníženiu hladiny grelinu. Následkom uvedených mechanizmov dochádza k posilneniu sýtosti a zníženiu pocitu hladu. Vzťah medzi HPA osou a mikrobiotou je tiež významnou dráhou spájajúcou CNS a GIT. Táto dráha je zodpovedná za stresovú reakciu a jej aktivácia spôsobuje uvoľňovanie glukokortikoidov z kôry nadobličiek. Výskumne sa potvrdili vyššie hladiny adrenokortikotropného hormónu (ACTH) u sterilných myší v reakcii na stresový podnet v porovnaní s bežne kolonizovanými myšami. Táto prehnaná odpoveď sa znormalizovala po rekolonizácii sterilných myší fekálnym transplantátom. Ukazuje sa, že aj podávaním pre- a probiotík (*Lactobacillus salivarius* a *Lactobacillus farmicinis*) dochádza k slabšej aktivácii HPA osi po aplikácii stresového podnetu.

Mikrobiota dokáže priamo produkovať viaceré neurotransmitery a neuromodulátory alebo nepriamo ovplyvňovať koncentráciu neurotransmiterov v CNS ovplyvnením dostupnosti a metabolizmu ich prekursorov. Niektoré druhy rodov *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus* a *Candida* syntetizujú 5-hydroxytryptamín, druhy rodu *Escherichia*, *Bacillus* a *Saccharomyces* zase dopamín a noradrenalín, niektoré druhy laktobacilov tvoria acetylcholín a druhy laktobacilov a bifidobaktérií produkujú GABA.^{20–22}

VZŤAH MEDZI MIKROBIOTOU A PSYCHOFARMAKAMI

V posledných rokoch preniklo skúmanie úlohy mikrobioty aj do oblasti farmakológie, táto oblasť dostala pomenovanie „farmakomikrobiomika“. Jej hlavným zámerom je sledovanie vplyvu mikrobioty na metabolizmus liečiv. Narastajúci počet výskumov ukazuje, že okrem antibiotík, ktoré priamo menia zloženie črevnej mikrobioty, môžeme tento efekt prisúdiť aj ďalším farmakám, ako sú napríklad paracetamol, digoxín, metformín, inhibítory protónovej pumpy, nesteroidné antiflogistiká, ale aj lieky na onkologické ochorenia.^{23,24} Vzájomný vzťah mikrobioty a psychofarmák závisí od viacerých premenných. Dôležitý je počet a druh užívaných liekov. U starších hospitalizovaných pacientov sa preukázala negatívna korelácia medzi počtom užívaných liekov a alfa-diverzitou (rozmanitosťou bakteriálnych druhov) mikrobioty. Dokázala sa aj súvislosť medzi počtom užívaných liekov a pomerom zastúpenia jednotlivých bakteriálnych kmeňov. U inhibítorov protónovej pumpy, antidepresív a antipsychotík sa preukázal tento efekt ako najsilnejší.²⁵ Naopak, mikrobiota má preukázateľný vplyv na účinnosť a toxicitu liekov.²⁶ Mikrobiota dokáže syntetizovať enzýmy na biotransformáciu

chemických látok, čím môže byť ovplyvnená tvorba jednotlivých metabolitov. Napríklad, štúdie na sterilných myšiach preukázali nižšie hladiny CYP3A a vyššie hladiny CYP4A v porovnaní s bežne kolonizovanými myšami.²⁷ Tieto a iné enzýmy podrodiny cytochrómu P450 3A predstavujú významnú skupinu enzýmov, ktorými sa metabolizuje viac než 50 % všetkých liečiv. Vedci z uvedených poznatkov vyvodzujú, že aj v ľudskom organizme môže mať zloženie mikrobioty vplyv na interindividuálne rozdiely v expresii CYP3A s následným vplyvom na metabolizmus liekov a produkciu aktívnych a toxických metabolitov. Napríklad, podávanie antibiotík pred podaním benzodiazepínu nitrazepamu významne zredukovalo produkciu toxického metabolitu 7-aminonitrozepamu a výskyt vrodených malformácií u mláďat potkanov.²⁸ V staršej animálnej štúdií sa preukázal vplyv mikrobioty na hepatotoxicitu inhibítora cholinesterázy takrínu. Štúdia na pacientoch s Parkinsonovou chorobou užívajúcich levodopu a zároveň potvrdenou infekciou *H. pylori* preukázala vyššie plazmatické hladiny levodopy po eradikácii *H. pylori* antibiotikami v porovnaní s kontrolnou skupinou. Autori ďalšej práce opísali zvýšenú citlivosť systému odmeny na podanie psychostimulačnej drogy kokaínu po redukcii mikrobioty predchádzajúcim podávaním antibiotík.⁴

ATYPICKÉ ANTIPSYCHOTIKÁ A ČREVNÁ MIKROBIOTA

Antipsychotiká sú lieky určené najmä na liečbu psychotických porúch, avšak sú často používané aj ako augmentačná a off-label liečba pri iných duševných poruchách.²⁹ Častou a obávanou komplikáciou v liečbe je vznik metabolického syndrómu, ktorý je definovaný ako prítomnosť minimálne 3 z nasledujúcich 5 znakov – abdominálna obezita, nízky HDL cholesterol, zvýšené triglyceridy v sére, hypertenzia a zvýšená glykémia nalačno. Metabolický syndróm je tak významným ukazovateľom kardiovaskulárneho rizika a rizika vzniku diabetu, a spolu s fajčením cigariet tvorí významný faktor podieľajúci sa na mortalite pacientov so schizofrénym ochorením.³⁰

V posledných rokoch sa vedci začali zaoberať zmenami mikrobioty pri užívaní antipsychotík, a to najmä dvoch atypických antipsychotík – olanzapínu a risperidónu. Zistilo sa, že obézni jedinci majú podobné zloženie mikrobioty ako pacienti liečení olanzapínom alebo risperidónom. Podávanie týchto dvoch antipsychotík u hlodavcov viedlo k zníženiu mikrobiálnej diverzity a k zvýšeniu pomeru *Firmicutes: Bacteroidetes*, podobne ako je tomu u obéznych jedincov (tab. 1). K zaujímavým záverom prišla štúdia, v ktorej bol olanzapín podávaný potkanom. Po aplikácii samotného olanzapínu došlo k očakávanému nárastu hmotnosti, najmä u samičiek. Avšak pri súčasnom podávaní olanzapínu a zmesi viacerých antibiotík (neomycín, polymyxín a metronidazol) došlo opäť k zníženiu pomeru *Firmicutes: Bacteroidetes* a súčasne k poklesu hmotnosti. V tej istej štúdií došlo k zníženiu hmotnostného prírastku navodeného olanzapínom aj po podaní betahistidínu.³¹ Iní autori pozorovali, že pri podávaní olanzapínu sterilným myšiam nedochádza k nárastu hmotnosti, na rozdiel

od myší po mikrobiálnej kolonizácii, kde sa tento efekt rýchlo objavil.³² Napriek tomu, že tieto štúdie zatiaľ neboli realizované u ľudí, výsledky animálnych štúdií vedú k úvaha o mikroorganizmami podmienenom náraste hmotnosti pri užívaní olanzapínu a o možnej preventabilite tohto nežiaduceho účinku. Iné štúdie poukázali na pozitívny efekt užívania prebiotík v prevencii nárastu hmotnosti u hlodavcov pri súčasnom podávaní olanzapínu, či efekt užívania probiotík na zlepšenie gastrointestinálnych príznakov u pacientov liečených antipsychotikami.^{33,34} Doposiaľ najpreukázateľnejší efekt na znižovanie hmotnosti u pacientov má stále úprava životného štýlu a fyzická aktivita, avšak neexistuje definovaný štandardný postup pre liečbu antipsychotikami navodeného metabolického syndrómu. Obvykle jeho vznik vedie k výmene podávaného antipsychotika.³⁵ Určité dáta sú dostupné pre liečbu metformínom, topiramátom, sibutramínom, modafinilom a atomoxetínom.²⁹

Podávanie risperidónu myšiam viedlo k zvýšeniu hmotnosti a súčasnému poklesu energetického výdaja, pričom výsledky korelovali so zmenami črevnej mikrobioty. Fekálny transplantát od týchto myší viedol u neliečených myšiek k redukcii bazálneho metabolizmu až o 16 %.³⁶ Chronická liečba risperidónom u detských psychiatrických pacientov viedla k zvýšeniu BMI a významnému nárastu pomeru *Firmicutes: Bacteroidetes* v porovnaní so zdravými kontrolami.³⁷

Viacero ďalších štúdií preukázalo vplyv antipsychotík na mikrobiotu. Po 4-týždňovom podávaní 20 mg/kg/d aripiprazolu bolo pozorované zvýšenie zastúpenia *Clostridium*, *Ruminoclostridium*, *Intestinibacter* a *Eubacterium coprostanoligenes*.³⁸ Jedna in vitro štúdia poukázala na inhibíciu rastu *E. coli* vplyvom olanzapínu, bez vplyvu na rast *E. faecalis*.³² Výskum realizovaný u pacientov liečených na bipolárnu afektívnu poruchu preukázal zníženie mikrobiálnej diverzity u žien liečených atypickými antipsychotikami, kým u mužov nedošlo k zásadným zmenám diverzity.³⁹ Vyššie uvedená štúdia nereflektovala stravovacie návyky, podstatný faktor ovplyvňujúci zloženie črevnej mikrobioty.

ANTIDEPRESÍVA A ČREVNÁ MIKROBIOTA

Antidepresíva patria v psychiatrii k veľmi často využíwanej skupine liekov. Používajú sa najmä na liečbu porúch nálady a úzkostných porúch. Niekoľko štúdií potvrdilo, že užívanie antidepresív je asociované so zmenami črevnej mikrobioty.²⁵ V minulosti sa potvrdil antimikrobiálny efekt tricyklických antidepresív a inhibítorov monoaminoxidázy.⁴⁰ V súčasnosti sa výskum venuje najmä antidepresívam zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI). Napríklad bolo preukázané, že tieto antidepresíva znižujú zastúpenie rodov *Ruminococcus* a *Adlercreutzia* (tab. 1). Na druhej strane, súčasné užitie duloxetínu s *R. flavefaciens* znížilo jeho antidepresívny účinok a je zaujímavé, že došlo k zmene expresie kortikálnych génov zapojených do neuronálnej plasticity.⁴¹

Antimikrobiálna aktivita sertralínu sa potvrdila už v 90. rokoch minulého storočia. Zistilo sa, že inhibuje rast

S. aureus, *E. coli*, *P. aeruginosa*. Potvrdil sa aj efekt proti *Brucellae*, proti rastu húb a kvasiniek (*Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* a *Candida spp.*), proti *Leishmania donovani*, ale aj synergický efekt v kombinácii s antibiotikami proti rastu *Corynebacterium urealyticum*.^{17,42–47} In vitro použitie fluoxetínu preukázalo antibakteriálny efekt proti štandardným aj multirezistentným kmeňom *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* a tiež *L. rhamnosus*.^{38,48} Naviac sa potvrdil synergický efekt fluoxetínu s gentamicínom a erytromycínom, jeho použitím pravdepodobne dochádza k modulácii antibakteriálnej aktivity antibiotík.⁴⁸ V inej štúdií bol následkom kontinuálneho podávania fluoxetínu pozorovaný pokles množstva *Lactobacillus johnsonii* a *Bacteroidales S24-7*, ktoré sú asociované s reguláciou telesnej hmotnosti.⁴⁹ In vitro použitie escitalopramu malo minimálny antimikrobiálny efekt na *E. coli* a žiaden efekt na rast *L. rhamnosus*, pri venlafaxíne sa nepreukázala žiadna antimikrobiálna aktivita na spomínané bakteriálne kmene.³⁸

V štúdiách s ketamínom sa preukázala jeho účinnosť proti *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, ale aj *C. albicans*.^{50,51} Po podávaní ketamínu potkanom došlo k nárastu množstva *Lactobacillus* a *Turicibacter* a poklesu patogénnych *Ruminococcus* a *Mucispirillum* (tab. 1).⁵² Nízke hladiny *Lactobacillus* a *Turicibacter* sú asociované s depresívnou poruchou a po podaní niektorých druhov rodu *Lactobacillus* dochádza ako v animálnych modeloch, tak aj u ľudí, k zmierneniu príznakov depresie a anxiety.⁵³

U viacerých baktérií sa v animálnych štúdiách potvrdil ich priaznivý vplyv na kognitívne funkcie, pamäť, učenie a správanie. Preukázal sa ich antidepresívny a anxiolytický efekt. Tieto baktérie sa označujú pojmom psychobiotiká. Niektorí autori navrhujú do tohto pojmu zahrnúť aj prebiotiká (najmä fruktoooligosacharidy – FOS a galaktoooligosacharidy – GOS), ktoré rovnako preukázali priaznivý vplyv na CNS a sú zároveň substrátom pre rast bifidobaktérií a laktobacilov.⁵⁴ Tiež, v posledných rokoch publikované práce preukázali neuroprotektívny a antidepresívny efekt niektorých antibakteriálnych látok, napríklad β -laktámových

antibiotík, tetracyklínov alebo makrolidov.⁴⁰ V minulom roku publikovaná animálna štúdia opisuje priaznivý efekt antibiotickej liečby na redukciiu hmotnosti a anhedonického správania navodeného vysokotukovou diétou.⁵⁵

ZÁVER

V súčasnosti môžeme vnímať dôležitosť skúmania črevnej mikrobioty nielen pri telesných poruchách, ale aj v oblasti porúch duševných. Závety štúdií naznačujú jej význam v etiopatogenéze porúch autistického spektra, depresie, úzkostných porúch, porúch príjmu potravy, porúch z okruhu schizofrenie alebo demencií. Rovnako dôležité však bude myslieť aj na možné zmeny mikrobioty pri ich liečbe a pri rozvoji nežiaducich účinkov liečby, pretože črevná mikrobiota môže meniť efektívnosť psychofarmák a naopak, psychofarmaká môžu meniť rozmanitosť a pomer kmeňov v črevnej mikrobiote. Spomínané zmeny môžu byť jedným z faktorov vedúcich k vzniku metabolického syndrómu, k nárastu hmotnosti, ale môžu sa podieľať aj na zníženej účinnosti liekov. Uvažuje sa aj o podiele mikrobiálnej dysbiózy na vzniku rezistencie na antidepresíva, avšak výskum v tejto oblasti ešte nebol realizovaný. Priaznivý efekt psychobiotík na zlepšenie nálady, pamäťových schopností a redukciiu anxiety tiež poukazuje na možné budúce smerovanie farmakologickej liečby duševných porúch, a to v zmysle ich podávania ako doplnkov výživy alebo súčasného podávania s psychofarmakami. Na základe výsledkov prác venujúcich sa vplyvu rôznych typov diét a jednotlivých zložiek potravy na diverzitu mikrobioty možno uvažovať aj o úprave stravovacích návykov ako jednej z ciest pri zlepšovaní duševného zdravia. Nezanedbateľnou možnosťou pri redukcii symptómov duševnej poruchy sa javí byť aj použitie fekálnej mikrobiálnej transplantácie (FMT). Vzhľadom na sľubné výsledky výskumu črevnej mikrobioty a jej vplyvu na duševné zdravie by podávanie psychobiotík, úprava stravovania alebo použitie FMT mohlo u vybraných pacientov predstavovať formu personalizovanej, alternatívnej alebo adjuvantnej liečby.

LITERATÚRA

- Spotreba humánnych liekov a zdravotníckych pomôcok v SR 2019. NCZI 2020. Dostupné z: <http://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/Spotreba-human-nych-liekov-a-zdravotnickych-pomocok-v-SR-2019.aspx>.
- Tomova A, Bukovsky I, Rembert E et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr* 2019; 6: 47.
- Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15 (8).
- Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Barbieri A. Targeting the microbiota in pharmacology of psychiatric disorders. *Pharmacol Res* 2020; 157: 104856.
- Roubalová R, Procházková P, Papežová H, Smitka K, Bilej M, Tlaskalová-Hogonová H. Anorexia nervosa: Gut microbiota-immune-brain interactions. *Clin Nutr* 2020; 39 (3): 676–684.
- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016; 8 (1): 51.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016; 14 (8): e1002533.
- Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology* 2018; 64 (6): 513–520.
- Cox LM, Abou-El-Hassan H, Maghzi AH, Vincentini J, Weiner HL. The sex-specific interaction of the microbiome in neurodegenerative diseases. *Brain Res* 2019; 1724: 146385.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7 (7): 688–693.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019; 7 (1).
- Ringel Y, Maharshak N, Ringel-Kulka T, Wolber EA, Sartor RB, Carroll IM. High throughput sequencing reveals distinct microbial populations within the mucosal and luminal niches in healthy individuals. *Gut Microbes* 2015; 6 (3): 173–181.
- Mottawea W, Butcher J, Li J et al. The mucosal-luminal interface: an ideal sample to study the mucosa-associated microbiota and the intestinal microbial biogeography. *Pediatr Res* 2019; 85 (6): 895–903.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473 (7346): 174–180.

15. Yatsunenkeno T, Rey FE, Manary MJ et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486 (7402): 222–227.
16. Jaggar M, Rea K, Spichak S, Dinan TG, Cryan JF. You've got male: Sex and the microbiota-gut-brain axis across the lifespan. *Front Neuroendocrinol* 2020; 56: 100815.
17. Cusotto S, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets... *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236 (5): 1411–1432.
18. Hyland NP, Cryan JF. Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Dev Biol* 2016; 417 (2): 182–187.
19. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12 (8): 453–466.
20. Tomova A, Pivovarciova A, Babiska K, Mravec B. Os črevo-mozog: význam interakcií medzi črevnou mikrobiotou a mozgom za patologických a fyziologických situácií. *Ceskoslovenska fyziologie* 2015; 64 (1): 23–34.
21. Schimpfle L. Gut microbiota influence on behavior. Diploma Thesis. Comenius University in Bratislava; 2018: 58.
22. Cusotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Front Neuroendocrinol* 2018; 51: 80–101.
23. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018; 555 (7698): 623–628.
24. Stefano GB, Ptacek R, Raboch J, Kream RM. Microbiome: A Potential Component in the Origin of Mental Disorders. *Med Sci Monit* 2017; 23: 3039–3043.
25. Ticinesi A, Milani C, Lauretani F et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 11102.
26. Alexander JL, Wilson ID, Teare J, Marchesi JR, Nicholson JK, Kinross JM. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14 (6): 356–365.
27. Selwyn FP, Cui JY, Klaassen CD. RNA-Seq Quantification of Hepatic Drug Processing Genes in Germ-Free Mice. *Drug Metab Dispos* 2015; 43 (10): 1572–1580.
28. Takeno S, Sakai T. Involvement of the intestinal microflora in nitrazepam-induced teratogenicity in rats and its relationship to nitroreduction. *Teratology* 1991; 44 (2): 209–214.
29. Pečeňák J, Kořínková V et al. *Psychofarmakológia*. Prvé vydanie. Wolters Kluwer s.r.o. 2016: 672.
30. Chen A, Park TY, Li KJ, DeLisi LE. Antipsychotics and the microbiota. *Curr Opin Psychiatry* 2020; 33 (3): 225–230.
31. Davey KJ, Cotter PD, O'Sullivan O et al. Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. *Transl Psychiatry* 2013; 3: e309.
32. Morgan AP, Crowley JJ, Nonneman RJ et al. The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. *PLoS One* 2014; 9 (12): e115225.
33. Kao AC, Spitzer S, Anthony DC, Lennox B, Burnet PWJ. Prebiotic attenuation of olanzapine-induced weight gain in rats: analysis of central and peripheral biomarkers and gut microbiota. *Transl Psychiatry* 2018; 8 (1): 66.
34. Dickerson FB, Stallings C, Origoni A et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrénia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014; 16 (1).
35. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrénia. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209–1223.
36. Bahr SM, Weidemann BJ, Castro AN et al. Risperidone-induced weight gain is mediated through shifts in the gut microbiome and suppression of energy expenditure. *EBioMedicine* 2015; 2 (11): 1725–1734.
37. Bahr SM, Tyler BC, Wooldridge N et al. Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e652.
38. Cusotto S, Strain CR, Fouhy F et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236 (5): 1671–1685.
39. Flowers SA, Evans SJ, Ward KM, McInnis MG, Ellingrod VL. Interaction Between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort. *Pharmacotherapy* 2017; 37 (3): 261–267.
40. Macedo D, Filho AJMC, Soares de Sousa CN et al. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *J Affect Disord* 2017; 208: 22–32.
41. Lukić I, Getselter D, Ziv O et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior. *Transl Psychiatry* 2019; 9 (1): 133.
42. Ayaz M, Subhan F, Ahmed J et al. Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance. *J Biol Res (Thessalon)* 2015; 22 (1): 4.
43. Rossato L, Loreto É, Zanette RA, Chasot F, Santurio JM, Alves SH. In vitro synergistic effects of chlorpromazine and sertraline in combination with amphotericin B against *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*. *Folia Microbiol (Praha)* 2016; 61 (5): 399–403.
44. Palit P, Ali N. Oral therapy with sertraline, a selective serotonin reuptake inhibitor, shows activity against *Leishmania donovani*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (5): 1120–1124.
45. Paul S, Mortimer RB, Mitchell M. Sertraline demonstrates fungicidal activity. *Mycology* 2016; 7 (3): 99–101.
46. Lass-Flörl C, Ledochowski M, Fuchs D et al. Interaction of sertraline with *Candida* species selectively attenuates fungal virulence in vitro. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35 (1): 11–15.
47. Muñoz-Criado S, Muñoz-Bellido JL, García-Rodríguez JA. In vitro activity of nonsteroidal anti-inflammatory agents, phenothiazines, and antidepressants against *Brucella* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15 (5): 418–420.
48. Karine de Sousa A, Rocha JE, Gonçalves de Souza T, Sampaio de Freitas T, Ribeiro-Filho J, Melo Coutinho HD. New roles of fluoxetine in pharmacology: Antibacterial effect and modulation of antibiotic activity. *Microb Pathog* 2018; 123: 368–371.
49. Lyte M, Daniels KM, Schmitz-Esser S. Fluoxetine-induced alteration of murine gut microbial community structure: evidence for a microbial endocrinology-based mechanism of action responsible for fluoxetine-induced side effects. *PeerJ* 2019; 7: e6199.
50. Gocmen S, Buyukkocak U, Caglayan O. In vitro investigation of the antibacterial effect of ketamine. *Ups J Med Sci* 2008; 113 (1): 39–46.
51. Begec Z, Yucel A, Yakupogullari Y et al. The antimicrobial effects of ketamine combined with propofol: An in vitro study. *Braz J Anesthesiol* 2013; 63 (6): 461–465.
52. Getachew B, Aubee JI, Schottenfeld RS, Csoka AB, Thompson KM, Tizabi Y. Ketamine interactions with gut-microbiota in rats: relevance to its antidepressant and anti-inflammatory properties. *BMC Microbiol* 2018; 18 (1): 222.
53. Chao L, Liu C, Sutthawongwadee S et al. Effects of Probiotics on Depressive or Anxiety Variables in Healthy Participants Under Stress Conditions or With a Depressive or Anxiety Diagnosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol* 2020; 11: 421.
54. Bermúdez-Humarán LG, Salinas E, Ortiz GG, Ramirez-Jirano LJ, Morales JA, Bitzer-Quintero OK. From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis. *Nutrients* 2019; 11 (4).
55. Hassan AM, Mancano G, Kashofer K et al. Anhedonia induced by high-fat diet in mice depends on gut microbiota and leptin. *Nutr Neurosci* 2020: 1–14.