

Научный обзор
УДК 616.34-008.87]-02: 615.224.065
DOI: 10.17816/pmj41554-65

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА МЕТАБОЛИЗМ ОСНОВНЫХ КАРДИОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

М.С. Степанов

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
Российская Федерация*

INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA ON THE METABOLISM OF MAIN CARDIOTROPIC DRUGS

M.S. Stepanov

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Микробиота кишечника является одним из важнейших патогенетических звеньев в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. С каждым годом научное мировое сообщество находит новые взаимодействия на уровне сигнальных молекул, метаболитов и микроорганизмов, выявляя все больше закономерностей и причинно-следственных связей, указывающих на общность микробиоты кишечника и сердечно-сосудистых заболеваний. Состояние кишечного сообщества хозяина, его качественный и количественный состав напрямую и опосредованно влияет на фундаментальные патогенетические механизмы развития кардиоваскулярных заболеваний.

Несмотря на существование научно обоснованных методов лечения, сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Частично этот феномен обусловлен широкими индивидуальными различиями в реакции на сердечно-сосудистые препараты. Фармакологические эффекты кардиотропных препаратов проявляются по-разному у людей, страдающих от сердечно-сосудистых заболеваний, даже внутри сопоставимых по возрасту и полу групп. С каждым годом появляется все больше данных о том, что за эту внутривидовую изменчивость ответственна микробиота кишечника.

Кишечные микробы влияют на метаболизм лекарств посредством нескольких фармакокинетических путей, и наоборот – лекарства могут оказывать значимое влияние на микробиом и, следовательно, на фармакодинамические процессы. Лекарственные препараты могут изменять микроокружение кишечника, микробный метаболизм и влиять на рост бактерий, тем самым изменяя состав и функции микробного сообщества.

© Степанов М.С., 2024

тел. +7 912 589 02 78

e-mail: maximpractice@gmail.com

[Степанов М.С. – аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-3994-5461].

© Stepanov M.S., 2024

tel. +7 912 589 02 78

e-mail: maximpractice@gmail.com

[Stepanov M.S. – Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, ORCID: 0000-0002-3994-5461].

Одной из важнейших функций микробиоты кишечника, представляющей интерес в плоскости «кишечник – сердечно-сосудистая система», является участие в метаболизме основных кардиотропных препаратов, таких как дигоксин, статины, эзетимиб, антитромботические препараты, блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-блокаторы (ББ), глифлозины и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Ключевые слова. Микробиота кишечника, альфа-разнообразие, бета-разнообразие, короткоцепочечные жирные кислоты, статины, эзетимиб, глифлозины, *Bacteroides*, *Firmicutes*.

The intestinal microbiota is one of the most important pathogenetic links in the development of cardiovascular diseases. Every year the world scientific community finds new interactions at the level of signaling molecules, metabolites and microorganisms, identifying more and more patterns and cause-and-effect relationships which indicate the commonality of the intestinal microbiota (GM) and cardiovascular diseases. The state of the host's intestinal community, its qualitative and quantitative composition, directly and indirectly affects the fundamental pathogenetic mechanisms of the development of cardiovascular diseases.

Despite the fact that there are scientifically based methods of treatment, cardiovascular diseases remain the leading cause of death in the world. This phenomenon is partly due to wide variations in individual response to cardiovascular drugs. The pharmacological effects of cardiotropic drugs are quite different even within groups of patients comparable in age and gender. Every year intestinal microbiota is more and more evident to be responsible for this intraspecific variability.

Gut microbes influence drug metabolism in several pharmacokinetic ways, and conversely, drugs can have significant effects on the microbiome and therefore pharmacodynamic processes. Drugs can alter the gut microenvironment and microbial metabolism, influence bacterial growth, thereby changing the composition and functions of the microbial community.

One of the most important functions of GM, related to “intestinal-cardiovascular system”, is participation in the metabolism of major cardiotropic medications, such as digoxin, statins, ezetimibe, antithrombotic drugs, calcium channel blockers (CCBs), beta blockers (BB), gliflozins and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).

Keywords. Gut microbiota, alpha diversity, beta diversity, short-chain fatty acids, statins, ezetimibe, gliflozins, *Bacteroides*, *Firmicutes*.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на существование научно обоснованных методов лечения, сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Частично этот феномен обусловлен широкими индивидуальными различиями в реакции на сердечно-сосудистые препараты. К примеру, было показано, что генетические вариации, таких метаболических ферментов, как цитохром Р-450, изменяют метаболизм, транспорт и даже точку приложения лекарств и могут быть использованы для прогнозирования индивидуальных реакций, персонифицируя медикаментозную терапию [1; 2].

Фармакологические эффекты кардиотропных препаратов проявляются по-разному у людей, страдающих от сердечно-сосудистых заболеваний, даже внутри сопоставимых по возрасту и полу групп. С каждым годом появляется все больше данных о том, что за эту внутривидовую изменчивость ответственна микробиота кишечника (МК).

Кишечные микробы влияют на метаболизм лекарств посредством нескольких хорошо известных фармакокинетических путей, включая выработку микробных ферментов, которые трансформируют молекулы лекарств, выработку микробных метаболитов, мешающих метаболизму лекарств, изменение воспалительных путей, изменяющих экспрессию генов хозяина и модификацию

генов или ферментов хозяина, метаболизирующих лекарственные средства [3]. И наоборот – лекарства могут оказывать значимое влияние на микробиом и, следовательно, на фармакодинамические процессы. Лекарственные препараты могут изменять микроружение кишечника, изменять микробный метаболизм и влиять на рост бактерий, тем самым изменяя состав и функции микробного сообщества.

Одной из важнейших функций МК, представляющей интерес в плоскости «кишечник – сердечно-сосудистая система», является участие в метаболизме основных кардиотропных препаратов, таких как дигоксин, статины, эзетемиб, антиагреганты, антикоагулянты, блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-блокаторы (ББ), глифлозины и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4–6].

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

В ходе большого количества исследований было обнаружено, что прием антибиотиков способен влиять на фармакологические эффекты аспирина. Данные изменения обусловлены возможностью микробиоты кишечника метаболизировать ацетилсалициловую кислоту, превращая ее в промежуточное вещество – салициловую кислоту. Первые исследования [7] показывали связь повышения антитромботической активности аспирина у крыс с приемом ампициллина. Лимитирование микробного пейзажа кишечника изменяло фармакокинетику ацетилсалициловой кислоты. Антибактериальная терапия значительно снижала активность кишечного микробного метаболизма и тем самым продлевала время кровотечения у крыс, получавших аспирин. Эти данные свидетельствуют, что одновременное применение антибиотиков и антиагрегантов может взаимно модулировать метаболизм и

фармакокинетику посредством подавления метаболической активности кишечной микробиоты, что может усиливать терапевтическую эффективность. В другом исследовании обнаружили, что у крыс, получавших аспирин и амоксициллин, наблюдалось снижение количества *Helicobacter pylori* и *Prevotella copri*. Данные показатели повлияли на метаболическую активность, уменьшив скорость и количество аспирина, превращающегося в метаболит салициловую кислоту [8], что, в свою очередь, приводило к повышению концентрации аспирина в плазме. В 2020 г. (Чжао и др.) обнаружили, что *Lysinibacillus sphaericus* влияют на биодоступность аспирина, разрушая его [9]. Безмикробные мыши, которых кормили *L. sphaericus*, имели более низкие уровни аспирина в плазме, чем контрольная группа. В исследовании [10] установили, что тип принимаемых лекарств, оказывает гораздо большее влияние на микробиом кишечника, чем их количество. НПВП, в частности ацетилсалициловая кислота, были особенно связаны с отдельными микробными популяциями. Четыре операционные таксономические единицы (ОТЕ) (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Ruminococaceae*, *Barnesiella*) отличали потребителей аспирина от тех, кто не принимает лекарства.

Клопидогрел

Клопидогрел номинально был связан с многочисленными профилями кишечной микробиоты в когорте Twins United Kingdom, что предполагает потенциальное взаимодействие между клопидогрелом и кишечным микробиомом [11]. В другом крупном популяционном метагеномном анализе клопидогрел был отнесен к классу ингибиторов тромбоцитов, который был связан с увеличением микробного разнообразия. Наконец, метаболомный анализ метаболитов плазмы (групп метаболически сходных ме-

таболитов) выявил потенциальную роль дисбиотической МК, индуцирующей нежелательные явления при приеме лекарств, вызывающие высокую реактивность тромбоцитов, что препятствует достижению терапевтического результата. Метаботипы плазмы содержали метаболиты, связанные с дисбиотической МК, такие как холин, триметилламин и L-фенилаланин. Хотя высокая реактивность тромбоцитов на фоне лечения является многофакторной, она связана с дисбиозом микробиома кишечника [12].

СТАТИНЫ

Эффективность статинов была доказана многочисленными рандомизированными исследованиями, но существуют данные, что их использование увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа [13]. Сахарный диабет 2-го типа является многофакторным заболеванием, и недавние исследования подчеркнули важность кишечного микробиома в его развитии [14]. Исследование, посвященное лечению статинами на мышинной модели, выявило глубокие изменения в микробном составе кишечника. Композиция микробного пейзажа микробиоты изменялась, увеличивая долю *Bacteroides* и уменьшая присутствие грамположительного типа *Firmicutes*. Это сдвигает микробиоту в сторону более высокой способности производить энергию (от бутирата к ацетату, лактату и сукцинату), аналогично тому, что наблюдается в МК, связанной с ожирением, вызванной диетой [15]. Терапия статинами помимо основного эффекта, выражающегося в ингибировании ГМГ-КОА-редуктазы, подкрепляется большим количеством плеiotропных свойств. С одной стороны, появляется все больше публикаций, демонстрирующих снижение риска бактериальной инфекции у пациентов, принимающих статины. Ретроспективные исследования показали, что статины могут снизить смер-

ность среди пациентов с пневмонией и сепсисом, а также уменьшить риск послеоперационных инфекций [16]. Одно исследование среди госпитализированных пациентов выявило снижение риска развития клостридиальной инфекции *C. difficile* (представителя типа *Firmicutes*) у лиц, принимавших статины [17]. Аторвастатин увеличил бактериальное разнообразие у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров, по сравнению с уровнями, наблюдавшимися в контрольной группе, которых кормили обычной пищей [18]. И, наоборот, было показано, что МК влияет на эффект аторвастатина по снижению уровня холестерина. У мышей с истощением микробиома, вызванным антибиотиками, липидоснижающее действие аторвастатина было уменьшено, а экспрессия генов, регулирующих уровень холестерина в печени и кишечнике (*Ldlr*, *Srebp2* и *Npc1l1*), была изменена [19]. Помимо воздействия на уровень холестерина, модели на мышах демонстрируют изменения уровня желчных кислот в кишечнике, которые, как предполагают авторы, связаны с МК. Бактерии необходимы для ферментативного катализа деконъюгации желчной кислоты, чтобы желчь могла пассивно всасываться из кишечника в системный кровоток [20]. У людей с гиперхолестеринемией, получавших аторвастатин, препарат помогал восстановить относительную численность нескольких доминирующих и важных таксонов, таких как бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila*, которые были значительно снижены исходно при гиперхолестеринемии [21]. Инкубация ловастатина с препаратами фекалы людей и крыс позволила выявить четыре метаболита: деметилбутириловый метаболит, гидроксированный метаболит, активный метаболит гидроксикислоты М8 и гидроксированный М8 [22]. У крыс, одновременно получавших антибиотики, системная концентрация активного метаболита М8 была ниже.

Эти результаты позволяют предположить, что микробы в кишечнике могут участвовать в метаболизме ловастатинов, а прием антибиотиков может снижать биотрансформацию ловастатинов при пероральном приеме кишечными бактериями. В исследовании на мышах лечение розувастатином значительно влияло на метаболизм желчных кислот [23]. У крыс дисбиоз был связан со снижением эффективности розувастатина, что выражалось в меньшем снижении уровня ЛПНП в крови [24]. Эти исследования показали, что розувастатин влияет на микробный состав кишечника, что побудило к дальнейшим исследованиям на людях. Первый труд позволил обнаружить, что эффективность розувастатина связана с микробными вариациями в составе сообщества. Шестьдесят четыре пациента с гиперлипидемией получали розувастатин (10 мг/день) и были разделены на группы, реагирующие на розувастатин, и группы, не реагирующие на него, на основании уровня липидов в крови выше или ниже нормы. Микробиом кишечника из собранных фекалий серьезно различался: у пациентов, ответивших на розувастатин, наблюдалась более высокая численность *Firmicutes*, бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae*, и более низкая численность *Bacteroidetes* [25]. Второе исследование представляет противоречивые данные, поскольку образцы фекалий из рандомизированного контрольного исследования с участием 66 участников, принимавших розувастатин (20 мг/день) или плацебо, не выявили каких-либо существенных изменений в микробном составе. Однако изменения в экспрессии микробных генов, кодирующих белки, связанные с путем холин/бетаин – ТМА были обнаружены, что позволяет предположить, что розувастатин влияет на метаболизм микробов в кишечнике [26]. При систематической оценке малых молекул Kaddurah-Daouk et al. исследовали корреля-

цию между исходным уровнем метаболитов и терапевтической эффективностью симвастатинов у 100 человек, чтобы предсказать ответ на лечение статинами [27]. Результаты показывают, что вторичные желчные кислоты микробного происхождения, в том числе таурохолевая и гликохолевая кислоты, а также копростанол могут прогнозировать эффект симвастатинов по снижению ЛПНП, что указывает на микробное воздействие на кишечник. Копростанол, используемый в качестве биомаркера присутствия фекалий человека, вырабатывается кишечными бактериями путем гидроксирования холестерина [28]. Результаты показывают, что пациенты с более высокими уровнями бактерий, продуцирующих копростанол, перед лечением будут лучше реагировать на статины. Кроме того, симвастатин, по-видимому, оказывает антибактериальное действие на многие грамположительные бактерии, такие как стафилококк и стрептококк, что делает препарат хорошим кандидатом для будущих исследований в качестве средства, разрушающего устойчивость к противомикробным препаратам [29].

ИНГИБИТОРЫ

АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Сравнительное применение каптоприла и лизиноприла в эксперименте на мышах позволило установить, что животные, получавшие каптоприл в течение недели, отличались достоверным снижением массы тела. Потеря веса связана с изменениями их кишечного микробиома с преобладанием анаэробного пути метаболизма. В работе [30] терапия каптоприлом снижала проницаемость сосудистой стенки, уменьшала фиброз, вызывала обратное ремоделирование мышечного слоя и даже частично восстанавливала длину ворсинок кишечного эпителия у крыс со спонтанной и ангиотензин-II-индуцированной артериальной гипертензией. Бе-

назеприл в эксперименте на животных увеличивает видовое разнообразие микрофлоры, приближая ее состав к нормофлоре, в отличие от флоры, свойственной «гипертензивным» крысам. А вот терапия эналаприлом в эксперименте не выявила достоверных различий в кишечном микробиоме крыс, но в то же время в образцах крови было зафиксировано снижение концентрации токсичного метаболита – ТМАО, с которым ассоциировано повышение сердечно-сосудистого риска. Было показано, что у крыс каптоприл модулирует микробиоту кишечника. Другое исследование на крысах выявило увеличение численности бактерий при лечении каптоприлом даже после его отмены [31]. Авторы предполагают, что эти результаты демонстрируют, что длительное воздействие каптоприла связано с изменениями в МК. В дополнение к долгосрочному эффекту каптоприла другое исследование на крысах показывает, что лечение этим препаратом у матери снижает гипертензию у потомков мужского пола за счет изменения МК, особенно отрядов *Clostridiales* и *Erysipelotrichales* [32]. Таким образом, было показано, что каптоприл влияет на МК с длительными и потенциально трансгенерационными эффектами. Подобные изменения в МК наблюдались в исследовании на крысах с беназеприлом, где авторы отметили изменения в соотношении *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, а также *Coccus* и *Bacillus* [33].

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА

Блокаторы рецепторов ангиотензина как класс имеют доказательства влияния на МК. Телмисартан уменьшал воспаление толстой кишки у крыс с колитом [34]. Обнаружение снижения воспаления толстой кишки телмисартаном привело к исследованию влияния препарата на атеросклероз [35]. У мышей диета с высоким содержанием жиров была связана с более низким микробным разнообразием

толстой кишки. Однако терапия телмисартаном восстанавливала индуцированное дисбиотическое соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, что приводило к положительным эффектам в дальнейшем. Фактически телмисартан был более эффективен, чем пробиотик *Lactobacillus rhamnosus*, в изменении МК. Терапия кандесартаном и лозартаном у мышей с гипертензией аналогичным образом восстанавливала измененное соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и защищала от патофизиологических изменений, вызванных гипертензией в кишечнике [36]. Ирбесартан улучшает вызванные стрессом изменения микробиоты. Стресс заметно снижает процент фекальных таксонов, тогда как лечение ирбесартаном корректирует эти изменения в структуре сообщества [37]. И наоборот, олмесартан обладает уникальным побочным эффектом, называемым спру-подобной энтеропатией, который характеризуется хронической диареей, потерей веса и биопсией, выявляющей атрофию ворсинок и воспаление слизистой оболочки. У пациентов, наблюдавшихся в клинике Майо, прекращение приема олмесартана улучшило симптомы и привело к гистологическому выздоровлению [38]. Неясно, почему действие олмесартана на желудочно-кишечный тракт отличается от действия других препаратов класса БРА, таких как телмисартан, кандесартан, лозартан и ирбесартан, которые оказывают благоприятное воздействие на МК.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Амлодипин – это дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, который часто назначают для лечения гипертонической болезни и ИБС. В исследовании Yoo et al. сообщили о метаболизме амлодипина при инкубациях с фекальной человеческой микробиоты кишечника в метаболизме амлодипина [39]. Неизменен-

ный амлодипин снижался при 24-часовой инкубации с человеческой фекализой на 9 %. Кроме того, выявлено, что прием антибиотиков может увеличить биодоступность амлодипина у крыс. При дозах ампициллина 10 и 20 мг/кг концентрация амлодипина в плазме увеличилась на 42 и 133 %, по сравнению с соответствующими данными контрольной группы. Амлодипин сам по себе также обладает бактерицидными свойствами. Из 504 проверенных штаммов бактерий амлодипин обладал различной степенью противомикробного действия, наиболее заметно это проявлялось в отношении *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, видам *Shigella*, видов *Salmonella* и видов *Bacillus* [40]. Сонг и др. сообщили об уменьшении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии амлодипином с пробиотиками. Амлодипин, как и бактериальный дисбиоз, связан с диареей. Известный побочный эффект и связь между дисбактериозом и диареей побудили авторов исследовать амлодипин и пробиотики на модели крыс. Пробиотическая смесь облегчала кишечные осложнения и вызывала изменения в составе МК у крыс. Ан и др. исследовали, какие изменения метаболитов произошли из-за индуцированных изменений состава микробиоты у мышей, получавших амлодипин, по сравнению с амлодипином и пробиотиками [41]. У мышей, получавших амлодипин, изменялся липидный метаболический профиль: было отмечено повышение уровня общего холестерина, фосфатидилхолинов и триглицеридов с большим количеством двойных связей. В группе, получавшей амлодипин, также наблюдалось снижение уровня триглицеридов с небольшим количеством двойных связей. Авторы полагают, что амлодипин изменяет состав и баланс метаболитов, продуцируемых бактериями, которые в конечном счете способствуют побочным эффектам со стороны же-

лудочно-кишечного тракта. Аналогичным образом блокаторы кальциевых каналов нифедипин и нимодипин исследовались с целью обнаружения антимикробных свойств. Из-за высокой проницаемости нимодипина через желудочно-кишечный тракт в ходе исследования изучалась его бактериальная деградация в разведениях с фекалиями человека. Используя в качестве модели бактерии толстой кишки, Vertzoni et al. наблюдали быструю деградацию нимодипина в фекалиях [42]. Совсем недавно Чжан и др. продемонстрировали, что кишечные микробы участвуют в метаболизме нифедипина *in vitro*. После 24-часовой инкубации в суспензиях фекалий крыс концентрации нифедипина снизились более чем на 50 %, что доказывает, что кишечные микробы связаны с метаболизмом и биотрансформацией нифедипина и нимодипина.

АМИОДАРОН

Органная токсичность, вызываемая амиодароном, потенциально серьезна из-за длительного периода полувыведения препарата, поэтому его биодоступность имеет особое значение. Было показано, что амиодарон влияет на типичные штаммы кишечных бактерий. Одновременное введение пробиотика *Escherichia coli* Nissle 1917 продемонстрировало увеличение биодоступности амиодарона (43 %) и его метаболита N-дезэтиламиодарона у крыс [43]. Авторы предполагают, что модуляция метаболизма амиодарона связана с введением *E. coli* Nissle 1917, что приводит к лучшему всасыванию препарата в желудочно-кишечном тракте. Другое исследование показало, что амиодарон оказывает бактерицидное действие *in vitro* на патогенные штаммы человека, такие как *S. epidermidis*, *E. coli* и *Klebsiella* [44]. Оба исследования отражают, что амиодаронотерапия имеет микробиомный компонент, хотя и через разные механизмы.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ

Метопролол – наиболее часто назначаемый блокатор бета-адренорецепторов, используемый для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, гипертонию и сердечную недостаточность. Метопролол метаболизируется насыщаемым метаболическим путем, а именно печеночным цитохромом 2D6 (CYP2D6). Этот препарат в основном метаболизируется до О-десметилметопролола и α -гидроксиметопролола. Примерно 85 % метопролола и родственных метаболитов выводится с мочой, что делает его идеальным объектом для мониторинга. Брокер и др. проанализировали мочу пациентов, принимавших метопролол, на основе данных метаболомики. Они обнаружили повышенные уровни метилуровой кислоты, гидроксигиппуровой кислоты и гиппуровой кислоты в моче пациентов с гипертонической болезнью после перорального приема метопролола. Эти три соединения считаются метаболитами кишечного микробиома [45]. Гиппуровая кислота образуется в результате конъюгации глицина и бензойной кислоты в результате микробного метаболизма кишечника, а гидроксигиппуровая кислота является конечным продуктом микробного происхождения, оба из которых возникают в результате метаболизма полифенолов в микробиоте кишечника. Эти соединения отражают состав микробиоты кишечника [46]. Это указывает, что длительное лечение метопрололом может повлиять на микробный состав и разнообразие желудочно-кишечного тракта. Более того, метагеномный анализ образцов стула пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием показал, что лечение метопрололом положительно коррелирует с изменениями в группе метагеномной связи (MLG) [47]. Следовательно, препарат может влиять на микробиом, воздействуя на экс-

прессию генов в микробиоме кишечника. Как упоминалось выше, терапия метопрололом, по-видимому, изменяет микробиом кишечника, это указывает, что метопролол может прямо или косвенно влиять на состав микробиоты кишечника.

ЭЗЕТИМИБ

Эзетимиб является селективным ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике, который действует на щеточную кайму слизистой оболочки тонкой кишки, специфически связывается с С1-подобным транспортером 1 Ниманна – Пика на слизистой оболочке кишечника и избирательно ингибирует абсорбцию экзогенного холестерина. В настоящий момент данный препарат является второй линией в лечении дислипидемий, сопровождающихся повышенным уровнем ЛПНП [48]. В исследовании Jin Jin et al. исследовалась группа мышей, которая на протяжении 20 недель подвергалась диете с повышенным содержанием жиров без приема эзетимиба и одновременно с ним. Вмешательство эзетимиба значительно снизило уровни сывороточного ОХ и холестерина ЛПВП. Кроме того, после длительного приема ингибитора абсорбции холестерина значительно уменьшилось альфа-разнообразие кишечной микробиоты. Эзетимиб вызвал изменения лишь у некоторых малочисленных бактерий, что выражалось в уменьшении количества протеобактерий и *Desulfovibrio* и увеличении количества *Bacteroides* [49].

ГЛИФЛОЗИНЫ

Класс SGLT-2 ингибирует реабсорбцию глюкозы в проксимальных извитых канальцах нефрона, что приводит к глюкозурии и сопутствующему натрийурезу. В дополнение к его хорошо известному влиянию на контроль уровня глюкозы у пациентов с сахар-

ным диабетом 2-го типа было продемонстрировано улучшение многих состояний, таких как НАЖБП, ХСН вне зависимости от ФВ и хроническая болезнь почек. В исследованиях на мышцах дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин показали благоприятное воздействие на микробиоту, вне зависимости от основного заболевания, являющегося основным показанием к назначению препарата [50–53]. Исследователи использовали разные категории крыс: от мышей, находящихся на высокоуглеводной диете, до особей с нефропатией, и эта гетерогенность усложняла задачу анализа воздействия SGLT-2 на микробиоту. В других исследованиях на животных лечение дапаглифлозином изменяло микробное разнообразие у мышей, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, особенно *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Более того, было замечено, что соотношение *Firmicutes* *Bacteroidetes* было значительно ниже ($p < 0,05$) среди мышей с диабетом, чем среди особей контрольной группы [54].

В исследовании [55] эмпаглифлозин значительно изменил структуру и состав микробиоты кишечника у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний после трех месяцев лечения: обнаружили, что эмпаглифлозин повышает уровень бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, таких как виды *Roseburia*, *Eubacterium* и *Faecalibacterium*, и снижает уровень некоторых вредных бактерий, включая *Escherichia-Shigella*, *Bilophila* и *Hungatella*.

Выводы

Знания, полученные в результате обобщения клинических исследований, демонстрируют, что влияние кишечной микробиоты и ее метаболитов на основные классы кардиотропных препаратов продолжают всесторонне изучаться. Особенно микробного пейзажа кишечника инди-

вида могут использоваться как фактор, позволяющий персонифицировать терапию, напрямую влияя на выбор дозы, конкретного препарата внутри класса или даже сам класс препаратов.

Необходимы дальнейшие исследования конкретных механизмов, обуславливающих изменения кишечного разнообразия и биохимических итераций внутри «кишечной» фармакокинетики препарата. Управление количественным и качественным составом микробиоты кишечника и ее метаболитами может стать новой терапевтической мишенью и позволит напрямую и опосредованно влиять на прогноз пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Steiner H.E., Gee K., Giles J., Knight H., Hurwitz B.L., Karnes J.H. Role of the gut microbiome in cardiovascular drug response: The potential for clinical application. *Pharmacotherapy* 2022; 42 (2): 165–176.
2. Tuteja S., Ferguson J.F. Gut Microbiome and Response to Cardiovascular Drugs. *Circ Genom Precis Med*. 2019; 12 (9): 421–429.
3. Weersma R.K., Zbernakova A., Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut* 2020; 69 (8): 1510–9.
4. Hall S.D., Thummel K.E., Watkins P.B., Lown K.S., Benet L.Z., Paine M.F. Molecular and physical mechanisms of first-pass extraction. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 1999; 27 (2): 161–6.
5. Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S., Wang J., Darzi Y., Faust K. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016; 352 (6285): 560–4.
6. Jackson M.A., Verdi S., Maxan M.-E., Shin C.M., Zierer J., Bowyer R.C.E. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun*. 2018; 9 (1): 2655.

7. Kim I.S., Yoo D.-H., Jung I.-H., Lim S., Jeong J.-J., Kim K.-A. Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin. *Biochem Pharmacol.* 2016; 122: 72–9.
8. Zhang J., Sun Y., Wang R., Zhang J. Gut Microbiota-Mediated Drug-Drug Interaction between Amoxicillin and Aspirin. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 16194.
9. Zhao R., Coker O.O., Wu J., Zhou Y., Zhao L., Nakatsu G. Aspirin Reduces Colorectal Tumor Development in Mice and Gut Microbes Reduce its Bioavailability and Chemopreventive Effects. *Gastroenterology* 2020; 159 (3): 969–983.
10. Rogers M a. M., Aronoff D.M. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2016; 22 (2): 178.e1–178.
11. Jackson M.A., Verdi S., Maxan M.-E., Shin C.M., Zierer J., Bowyer R.C.E. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 2655.
12. Amin A.M., Sheau Chin L., Teh C.-H., Mostafa H., Mohamed Noor D.A., Abdul Kader M.A.S.K. Pharmacometabolomics analysis of plasma to phenotype clopidogrel high on treatment platelets reactivity in coronary artery disease patients. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 2018; 117: 351–61.
13. Sattar N. Statins and diabetes: What are the connections? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023; 37 (3): 101749.
14. Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490 (7418): 55–60.
15. Caparrós-Martín J.A., Lareu R.R., Ramsay J.P., Peplies J., Reen F.J., Headlam H.A. Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism. *Microbiome* 2017; 5 (1): 95.
16. Mortensen E.M., Restrepo M.I., Anzueto A., Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respir Res.* 2005; 6 (1): 82.
17. Motzkus-Feagans C.A., Pakyz A., Polk R., Gambassi G., Lapane K.L. Statin use and the risk of *Clostridium difficile* in academic medical centres. *Gut* 2012; 61 (11): 1538–42.
18. Khan T.J., Ahmed Y.M., Zamzami M.A., Mohamed S.A., Khan I., Baothman O. Effect of atorvastatin on the gut microbiota of high fat diet-induced hypercholesterolemic rats. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 662.
19. Zimmermann F., Roessler J., Schmidt D., Jasina A., Schumann P., Gast M. Impact of the Gut Microbiota on Atorvastatin Mediated Effects on Blood Lipids. *J Clin Med.* 2020; 9 (5).
20. Dawson P.A. Role of the Intestinal Bile Acid Transporters in Bile Acid and Drug Disposition. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; 201: 169–203.
21. Khan T.J., Ahmed Y.M., Zamzami M.A., Siddiqui A.M., Khan I., Baothman O. Atorvastatin Treatment Modulates the Gut Microbiota of the Hypercholesterolemic Patients. *Omics J Integr Biol.* 2018; 22 (2): 154–63.
22. Yoo D.-H., Kim I.S., Van Le T.K., Jung I.-H., Yoo H.H., Kim D.-H. Gut microbiota-mediated drug interactions between lovastatin and antibiotics. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2014; 42 (9): 1508–13.
23. Nolan J.A., Skuse P., Govindarajan K., Patterson E., Konstantinidou N., Casey P.G. The influence of rosuvastatin on the gastrointestinal microbiota and host gene expression profiles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 312 (5): G488–97.
24. Wang L., Wang Y., Wang H., Zhou X., Wei X., Xie Z. The influence of the intestinal microflora to the efficacy of Rosuvastatin. *Lipids Health Dis.* 2018; 17 (1): 151.
25. Liu Y., Song X., Zhou H., Zhou X., Xia Y., Dong X. Gut Microbiome Associates With Lipid-Lowering Effect of Rosuvastatin in Vivo. *Front Microbiol.* 2018; 9: 530.
26. Kummén M., Solberg O.G., Storm-Larsen C., Holm K., Ragnarsson A., Trøseid M.

Rosuvastatin alters the genetic composition of the human gut microbiome. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 5397.

27. Kaddurah-Daouk R., Baillie R.A., Zhu H., Zeng Z.-B., Wiest M.M., Nguyen U.T. Enteric microbiome metabolites correlate with response to simvastatin treatment. *PloS One*. 2011; 6 (10): e25482.

28. Bethell P.H., Goad L., Evershed R., Ottaway J. The Study of Molecular Markers of Human Activity: The Use of Coprostanol in the Soil as an Indicator of Human Faecal Material 1994.

29. Ko H.H.T., Lareu R.R., Dix B.R., Hughes J.D. Statins: antimicrobial resistance breakers or makers? *PeerJ*. 2017; 5: e3952.

30. Santisteban M.M., Qi Y., Zubcevic J., Kim S., Yang T., Shenoy V. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res*. 2017; 120 (2): 312–23.

31. Li H.-B., Yang T., Richards E.M., Pepine C.J., Raizada M.K. Maternal Treatment With Captopril Persistently Alters Gut-Brain Communication and Attenuates Hypertension of Male Offspring. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2020; 75 (5): 1315–24.

32. Yang T., Aquino V., Lobaton G.O., Li H., Colon-Perez L., Goel R. Sustained Captopril-Induced Reduction in Blood Pressure Is Associated With Alterations in Gut-Brain Axis in the Spontaneously Hypertensive Rat. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (4): e010721.

33. Yu X., Zhang X., Jin H., Wu Z., Yan C., Liu Z. Zhengganxifeng Decoction Affects Gut Microbiota and Reduces Blood Pressure via Renin-Angiotensin System. *Biol Pharm Bull*. 2019; 42 (9): 1482–90.

34. Arab H.H., Al-Shorbagy M.Y., Abdallah D.M., Nassar N.N. Telmisartan attenuates colon inflammation, oxidative perturbations and apoptosis in a rat model of experimental inflammatory bowel disease. *PloS One*. 2014; 9 (5): e97193.

35. Chan Y.K., Brar M.S., Kirjavainen P.V., Chen Y., Peng J., Li D. High fat diet induced atherosclerosis is accompanied with low co-

lonic bacterial diversity and altered abundances that correlates with plaque size, plasma A-FABP and cholesterol: a pilot study of high fat diet and its intervention with *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) or telmisartan in ApoE^{-/-} mice. *BMC Microbiol*. 2016; 16 (1): 264.

36. Robles-Vera I., Toral M., de la Visitación N., Sánchez M., Gómez-Guzmán M., Muñoz R. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. *Br J Pharmacol*. 2020; 177 (9): 2006–23.

37. Yisireyli M., Uchida Y., Yamamoto K., Nakayama T., Cheng X.W., Matsushita T. Angiotensin receptor blocker irbesartan reduces stress-induced intestinal inflammation via AT1a signaling and ACE2-dependent mechanism in mice. *Brain Behav Immun*. 2018; 69: 167–79.

38. Rubio-Tapia A., Herman M.L., Ludvigsson J.F., Kelly D.G., Mangan T.F., Wu T.-T. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87 (8): 732–8.

39. Yoo H.H., Kim I.S., Yoo D.-H., Kim D.-H. Effects of orally administered antibiotics on the bioavailability of amlodipine: gut microbiota-mediated drug interaction. *J Hypertens*. 2016; 34 (1): 156–62.

40. Kumar K.A., Ganguly K., Mazumdar K., Dutta N.K., Dastidar S.G., Chakrabarty A.N. Amlodipine: a cardiovascular drug with powerful antimicrobial property. *Acta Microbiol Pol*. 2003; 52 (3): 285–92.

41. Abn Y., Nam M.H., Kim E. Relationship Between the Gastrointestinal Side Effects of an Anti-Hypertensive Medication and Changes in the Serum Lipid Metabolome. *Nutrients* 2020; 12 (1).

42. Vertzoni M., Kersten E., van der Mey D., Muenster U., Reppas C. Evaluating the clinical importance of bacterial degradation of therapeutic agents in the lower intestine of adults using adult fecal material. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. 2018; 125: 142–50.

43. Matuskova Z., Anzenbacherova E., Vecera R., Tlaskalova-Hogenova H., Kolar M., Anzenbacher P. Administration of a probiotic can change drug pharmacokinetics: effect of *E. coli*

Nissle 1917 on amidarone absorption in rats. *PloS One*. 2014; 9 (2): e87150.

44. Ittzes B., Szentkiralyi E., Szabo Z., Batai I.Z., Gyorffy O., Kovacs T. Amiodarone that has antibacterial effect against human pathogens may represent a novel catheter lock. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2020; 67 (2): 133–7.

45. Brocker C.N., Velenosi T., Flaten H.K., McWilliams G., McDaniel K., Shelton S.K. Metabolomic profiling of metoprolol hypertension treatment reveals altered gut microbiota-derived urinary metabolites. *Hum Genomics*. 2020; 14: DOI: 10.101186/s40246-020-00260-w

46. Chen H.Q., Gong J.Y., Xing K., Liu M.Z., Ren H., Luo J.Q. Pharmacomicrobiomics: Exploiting the Drug-Microbiota Interactions in Antihypertensive Treatment. *Front Med (Lau-sanne)*. 2022; 8: 742394.

47. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., Feng Q., Li S., Liang S. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017; 8: 845. DOI: 10.1038/s41467-017-00900-1

48. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (5): 5471 / *Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Shlyakhto E.V.* Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology* 2023; 28 (5): 5471 (in Russian).

49. Jin J., Wang J., Cheng R., Ren Y. Orlistat and ezetimibe could differently alleviate the high-fat diet-induced obesity phenotype by modulating the gut microbiota. *Front Microbiol*. 2022; 13: 908327.

50. Deng L., Yang Y., Xu, G. Empagliflozin ameliorates type 2 diabetes mellitus-related diabetic nephropathy via altering the gut microbiota. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids* 2022; 1867: 159234.

51. Yang M., Shi F.H. Dapagliflozin Modulates the Fecal Microbiota in a Type 2 Diabetic Rat Model. *Front. Endocrinol*. 2020; 11: 635.

52. Wang X., Wang Z., Liu D., Jiang H., Cai C., Li G., Yu G. Canagliflozin Prevents Lipid Accumulation, Mitochondrial Dysfunction, and Gut Microbiota Dysbiosis in Mice with Diabetic Cardiovascular Disease. *Front. Pharmacol*. 2022; 13: 839640.

53. Zhang Q., Xiao X., Zheng J., Li M., Yu M. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats. *Exp. Biol. Med*. 2018; 243: 34–44.

54. Lee D.M., Battson M.L., Jarrell D.K. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018; 17: 62.

55. Deng X., Zhang C., Wang P., Wei W., Shi X. Cardiovascular Benefits of Empagliflozin Are Associated With Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (7): 1888–1896.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора 100 %.

Поступила: 09.07.2024

Одобрена: 04.09.2024

Принята к публикации: 16.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Степанов, М.С. Влияние микробиоты кишечника на метаболизм основных кардиотропных препаратов / М.С. Степанов // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 54–65. DOI: 10.17816/pmj41554-65

Please cite this article in English as: Stepanov M.S. Influence of intestinal microbiota on the metabolism of main cardiotropic drugs. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 54-65. DOI: 10.17816/pmj41554-65