



WPŁYW SUBSTANCJI LECZNICZYCH NA **OŚ** **WĄTROBA–JELITO** PSÓW I KOTÓW

dr n. wet. Anna Małek
prof. dr hab. Roman Lechowski

WPŁYW SUBSTANCJI LECZNICZYCH NA **OŚ WĄTROBA–JELITO** PSÓW I KOTÓW

dr n. wet. Anna Matek

prof. dr hab. Roman Lechowski

OŚ WĄTROBA–JELITO

W ostatnich latach intensywnie badany jest związek pomiędzy mikrobiotą jelitową a prawidłową pracą wątroby, czyli tak zwana oś jelitowo-wątrobową (gut-liver axis) (1, 2). Na funkcjonowanie osi jelita–wątroba mają wpływ różne zaburzenia czynnościowe oraz morfologiczne jelit i wątroby. W medycynie człowieka oraz medycynie weterynaryjnej istnieje wiele doniesień na temat chorób i wpływu stosowanych produktów leczniczych na mikrobiom jelit, pracę wątroby i potencjalne zaburzenia ich interakcji (2-6), zarówno w przypadku podania doustnego, jak i parenteralnego.

Wątroba jest narządem, do którego trafia odtlenowana krew z żyły wrotnej, pochodząca z układu pokarmowego. Jest ona zatem pierwszym miejscem, w którym metabolizowane są substancje transportowane we krwi. Niezmiernie istotne jest to, jaki rodzaj substancji trafia do wątroby, m.in. metabolity, bakterie i ich toksyny czy cytokiny zapalne. W tym miejscu następuje pierwsze bardzo ważne powiązanie osi wątroba–jelita, ze względu na to, że rodzaj substancji trafiających do wątroby jest skorelowany z procesami zachodzącymi w jelitach. Uszkodzenia wątroby lub zaburzenia jej pracy najczęściej

powodują jakościowe i ilościowe zmiany w składzie mikrobioty jelitowej, a te z kolei skutkują wystąpieniem stanu zapalnego i uszkodzeniem bariery jelitowej. Produkty metabolizmu bakterii w przypadku dysbiozy jelitowej powodują dalsze uszkodzenie wątroby i przyczyniają się do rozwoju chorób (2). Występowanie tych ściśle powiązanych interakcji sprawia, że utrzymywanie równowagi i homeostazy w odniesieniu do tych dwóch „obszarów” zapewnia obopólną korzyść. Niemożliwe jest postrzeganie wątroby oraz jelit jako całkowicie oddzielnych układów, a patologiczne procesy zachodzące w jednym z nich zawsze mają wpływ na drugi.

MIKROBIOTA JELITOWA

Mikrobiota jelitowa odgrywa znaczącą rolę w utrzymaniu zdrowego i prawidłowo funkcjonującego układu pokarmowego psów i kotów. Z definicji mikrobiota jelitowa to zbiór wszystkich mikroorganizmów bytujących w układzie pokarmowym. Uznaje się, że liczba komórek składających się na mikrobiotę przewyższa liczbę komórek całego organizmu ponad 10-krotnie, utrzymując się na poziomie około 100 trylionów (Human Microbiome Project Consortium).

W przypadku psów na podstawie posiewów z układu pokarmowego określono, że jest to od 10^1 do 10^6 jednostek tworzących kolonię na gram (CFU/g) w żołądku, 10^2 do 10^6 CFU/g w jelicie cienkim oraz 10^{11} CFU/g w okrężnicy. Trzeba przy tym pamiętać, że część bakterii nie wykazuje wzrostu *in vitro* (7).

Mikrobiotę jelitową można w przenośni uznać za osobny organ, biorący udział w procesach metabolicznych i immunologicznych, regulujący dostarczanie składników odżywczych do organizmu, wspomagający utrzymanie bariery jelitowej i chroniący przed patogenami. Mikrobiota jelitowa psów i kotów składa się głównie z bakterii z rodzaju *Fusobacterium*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* i *Actinobacteria* (8). Każdy osobnik ma swoisty dla siebie profil mikrobiomu, charakteryzujący się indywidualnymi proporcjami poszczególnych szczepów bakterii (9).

Prawidłowy skład i funkcjonowanie mikrobiomu jelitowego wywierają korzystny efekt na enterocyty poprzez m.in. dostarczanie odpowiednich metabolitów w wyniku procesów fermentacyjnych, wynikające np. z przekształcania złożonych węglowodanów w krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które mogą zostać następnie wchłonięte i wykorzystane jako źródło energii. Przyczynia się to do hamowania stanów zapalnych oraz utrzymania prawidłowej bariery jelitowej.

Mikrobiota jelita może działać immunomodulująco, kształtując działanie miejscowej odporności, a dzięki temu chronić przed chorobotwórczymi patogenami i zapobiegać chorobom układu pokarmowego. W przypadku występowania dysbiozy jelitowej, a zatem zaburzeń w składzie albo zmniejszenia różnorodności mikrobioty jelitowej, może dochodzić do przerostu gatunków bakterii patogennych, a w konsekwencji wzrostu ilości wytwarzanych toksyn bakteryjnych, obciążających kolejno wątrobę.

Taki stan zaburza przebieg procesów zachodzących w jelicie, które są m.in. niezbędne do produkcji wtórnych kwasów żółciowych, takich jak kwas dezoksycholowy, kwas ursodeoksycholowy i kwas lithocholowy. U psów z dysbiozą stężenie poszczególnych wtórnych kwasów żółciowych może być obniżone (5). Tę niezmiernie istotną funkcję przekształcania pierwotnych kwasów żółciowych do wtórnych pełni jeden ze szczepów bakterii – *Clostridium hiranonis*, regulując prawidłowy skład mikrobiomu i zapobiegając nadmiernemu wzrostowi niekorzystnych bakterii, takich jak *Clostridium perfringens* i *Clostridium difficile* (5, 10, 11).

Zaburzenia ilościowe w składzie *Clostridium hiranonis* mogą również powodować przewlekłe biegunki, a u ludzi są powiązane ze zwiększonym ryzykiem występowania raka okrężnicy (8). Jak wspomniano wcześniej, nieprawidłowa konwersja pierwotnych kwasów żółciowych może powodować przerost niepożądanych bakterii, a w związku z tym utrudniony rozwój bakterii pożądaných, co powoduje utrwalanie dysbiozy.

Dysbioza jelitowa może przyczynić się również do zwiększonej produkcji toksyn mocznicowych ze względu na zaburzenia w metabolizmie aminokwasów. Może to prowadzić do przewlekłej choroby nerek (8).

Warto wspomnieć, że u psów nawet w przypadku biegunki ostrej zmienia się skład mikrobiomu jelitowego. Liczba niektórych korzystnych bakterii, takich jak np. *Bacteroidetes spp.*, *Faecalibacterium spp.*, może być obniżona, a wzrasta liczba bakterii patogennych z rodzaju *Clostridium spp.* (12).

Narzędziem pozwalającym na ocenę prawidłowego składu mikrobioty jelitowej jest badanie Indeksu Dysbiozy. Jest to badanie q-PCR umożliwiające ilościową ocenę liczebności bakterii z siedmiu rodzajów: *Faecalibacterium spp.*,

Turicibacter spp., *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Blautia spp.*, *Fusobacterium spp.* i *Clostridium hiranonis*. Potwierdzony został związek zaburzeń ilościowych w składzie tych bakterii z występowaniem zaburzeń układu pokarmowego (5, 8, 9).

ZABURZENIA W FUNKCJONOWANIU WĄTROBY ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM LEKÓW

W badaniu przeprowadzonym *post mortem* u psów w Wielkiej Brytanii u 12% zdiagnozowano przewlekłe zapalenie wątroby (13). Możliwa etiologia jest bardzo różna. Podobnie jak w przypadku jelit na funkcjonowanie wątroby wpływa wiele czynników zewnętrznych, rozpoczynając od diety, środowiska (m.in. możliwe zatrucia), poprzez wady rozwojowe, nowotwory, kończąc na czynnikach zakaźnych.

Wątroba pełni kluczową rolę w metabolizmie leków. Ich negatywny wpływ na jej funkcjonowanie oraz wywoływanie zmian w poziomie wskaźników laboratoryjnych został potwierdzony w przypadku wielu rodzajów leków u ludzi oraz u zwierząt (6, 14, 15). Niestety w przypadku psów i kotów w wielu krajach nie istnieją centralne rejestry przypadków zatruc substancjami leczniczymi, stąd nie są dostępne dokładne dane liczbowe. Uznaje się, że leki mogą być przyczyną 10-30% zatruc u zwierząt towarzyszących (14).

Polekowe uszkodzenie wątroby może wiązać się z wystąpieniem uszkodzenia ostrego. W przypadku psów i kotów brakuje badań epidemiologicznych dotyczących tego zjawiska. Dlatego za każdym razem, kiedy przy wystąpieniu ostrej reakcji ze strony wątroby w historii klinicznej pojawia się informacja o zastosowaniu nowego leku, należy brać pod uwagę właśnie polekowe uszkodzenie. Najczęściej rozpoznanie przyczyny jest oparte głównie na wywiadzie i historii otrzy-

manej od właściciela.

Istnieją liczne doniesienia dotyczące reakcji na poszczególne leki, które mogą mieć działanie hepatotoksyczne, często zależne od dawki, związane np. z przedawkowaniem leku lub przypadkowym spożyciem (14, 16, 17).

Inną możliwą reakcją jest reakcja idiosynkrazji. W przeciwieństwie do działania hepatotoksycznego zależnego od dawki występuje ona nawet w przypadku niskich dawek i zależy od reakcji osobniczej, najczęściej związanej z produkcją toksycznych metabolitów. Reakcja ta nie występuje w całej populacji (18, 19).

Dwa główne mechanizmy hepatotoksyczności dotyczą działania cytotoksycznego w stosunku do hepatocytów oraz działania powodującego cholestazę i wtórne stłuszczenie wątroby. W przypadku działania cytotoksycznego produkcja toksycznych metabolitów może być związana z cytochromem P-450. Mogą one powodować martwicę hepatocytów i następnie wywoływać odpowiedź immunologiczną organizmu. Natomiast w przypadku działania cholestazy dochodzi do uszkodzenia mitochondriów i zaburzeń transportu żółci.

Znaczący jest fakt, że w przypadku wprowadzania nowych leków na rynek właśnie polekowe uszkodzenie wątroby jest najczęstszą przyczyną niepowodzenia w fazie badań przedklinicznych (20).

W medycynie człowieka opracowano skalę zaawansowania uszkodzenia wątroby opartą na przyznawaniu punktów w zależności od długości terapii z zastosowaniem potencjalnie hepatotoksycznej substancji, czasu potrzebnego do powrotu wskaźników laboratoryjnych do zakresu wartości referencyjnych, rodzaju objawów oraz tego, czy wystąpił nawrót w przypadku ponownego podania leku. Taka ocena może być pomocna w ustaleniu, jak prawdopodobne jest wystąpienie

reakcji niepożądanych w przypadku zastosowania danego leku (21, 22).

Wiele rutynowo stosowanych leków może doprowadzić do wystąpienia objawów ze strony wątroby – od łagodnych objawów klinicznych do zagrażających życiu toksycznych uszkodzeń. W zależności od ekspozycji, dawek lub osobniczej reakcji takie następstwa mogą wywoływać nawet rutynowo stosowane, niekoniecznie typowo hepatotoksyczne leki. Istnieją jednak substancje o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych związanych z wątrobą, między innymi leki przeciwdrgawkowe, antybiotyki, niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki przeciwgrzybicze czy te modulujące odpowiedź autoimmunologiczną.

Antybiotyki

W medycynie człowieka lekami najczęściej powodującymi polekowe uszkodzenie wątroby są antybiotyki, ze szczególnym uwzględnieniem amoksycyliny z kwasem klawulanowym, co może mieć związek z cholestatycznym efektem kwasu klawulanowego (20, 23). Podobny efekt mogą wywoływać sulfonamidy z trimetoprimem. U psów sulfonamidy mogą powodować ostrą reakcję idiosynkrazji. Jej przyczyny nie są do końca poznane, ale są prawdopodobnie związane z cytochromem P-450 i reakcją oksydacji sulfonamidów, a następnie przekształcenia ich do toksycznych metabolitów. Wykazują one jednocześnie działanie hepatotoksyczne związane z martwicą hepatocytów oraz efekt cholestatyczny (18, 19). Czynniki ryzyka nie są dokładnie poznane, ale podejrzewa się, że mogą mieć związek z konkretną marką stosowanego produktu, interakcjami z innymi lekami czy rasą zwierzęcia.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

W medycynie człowieka efekt hepatotoksyczny spowodowany jest najczęściej nimesulidem, ibuprofenem oraz ketoprofenem (20). Leki te nie są powszechnie stosowane u psów i kotów, moż-

liwe jest jednak zatrucie związane ze spożyciem przez zwierzę leków przepisanych dla jego właściciela. W przypadku NLPZ efekt jest w dużym stopniu zależny od gatunku. U psów paracetamol może powodować martwicę wątroby w przypadku znacznego przedawkowania (16), podczas gdy u kotów dominuje toksyczny efekt hematologiczny (hemoliza), a nie działanie związane bezpośrednio z wątrobą (24). W obydwu przypadkach będzie miało to związek z oksydacyjnym uszkodzeniem hepatocytów i erytrocytów w związku z występowaniem toksycznego metabolitu paracetamolu, przekształcanego przez cytochrom P-450. Różnice gatunkowe wynikają z efektywności konwersji paracetamolu do mniej toksycznych metabolitów. Powoduje to znaczną różnicę w wielkości dawki toksycznej. Wynosi ona ponad 200 mg/kg w przypadku psów, natomiast u kotów nawet jedna tabletką 200 mg paracetamolu na zwierzę może wywołać objawy kliniczne związane z methemoglobinemią.

W przypadku zatrucia spowodowanego paracetamolem możliwe jest użycie swoistego antidotum, którym jest N-acetylocysteina, powodująca detoksyfikację aktywnego metabolitu paracetamolu. W przypadku innych przedstawicieli NLPZ terapia będzie miała działanie objawowe i regenerujące powstałe uszkodzenia. Leki takie jak meloksykam czy etodolak mogą wywoływać efekty uboczne raczej w przypadku długotrwałego stosowania (25), związane częściej z zapaleniem żołądka, uszkodzeniem błony śluzowej czy obniżonym czasem protrombinowym. Dla karprofenu opisywane są pojedyncze przypadki ostrego uszkodzenia wątroby u psów (26, 27). Może on również powodować reakcję idiosynkrazji (28). Mimo to w trwającym dwa miesiące badaniu klinicznym na większej grupie psów był on dobrze tolerowany, nie wpływając na wyniki badań krwi w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (29). W innym badaniu przeprowadzonym na 36 psach, oceniającym długotrwałe (90 dni) stosowanie takich NLPZ jak meloksykam,

etodolak, karprofen, fluniksyna i ketoprofen, u większości psów występował pozytywny wynik testu na krew utajoną w kale (25).

Leki kardiologiczne

Amiodaron stosowany przy arytmii komorowych w badaniach prowadzonych przez Kraus i wsp. (2009) (30) powodował hepatotoksyczność u nawet 45% psów. Objawiała się ona wystąpieniem objawów klinicznych, wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i hiperbilirubinemią.

Leki przeciwdrgawkowe/przeciwdepresyjne

Fenobarbital stosowany długotrwale u psów z padaczką może powodować wzrost parametrów wątrobowych, wzrost stężenia kwasów żółciowych w surowicy oraz zmiany histopatologiczne wątroby, takie jak włóknienie przestrzeni wrotnych lub rozrost przewodów żółciowych. Działanie hepatotoksyczne fenobarbitalu jest zależne od dawki, w związku z tym odpowiedni monitoring i utrzymywanie najniższej skutecznej dawki są niezwykle istotne w celu unikania efektów ubocznych ze strony wątroby. Hepatotoksyczność występuje tylko w przypadku długotrwałej terapii. Nie potwierdzono tego efektu przy krótkotrwałym stosowaniu, nawet w przypadku podawania pozajelitowego (18).

Opisany został również przypadek ostrego uszkodzenia wątroby u 9-letniej samicy rottweilera, u której zastosowano zonisamid – lek przeciwdrgawkowy stosowany w politerapii lub w padaczkę lekoopornej. Objawy wystąpiły po trzech tygodniach od rozpoczęcia leczenia, ze znacznym wzrostem aktywności ALT, AST i ALP, hiperbilirubinemią i hipercholesterolemią (21).

W przypadku kotów diazepam, który może być używany w terapii przeciwdrgawkowej, behawioralnej albo jako lek wspomagający zwiotczenie mięśni, nie jest zalecany do długotrwałego leczenia ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego

uszkodzenia wątroby. Zmiany stwierdzone w wątrobie były związane z martwicą hepatocytów, rozrostem i wysiękowym zapaleniem przewodów żółciowych (31). Mechanizm uszkodzenia wątroby u kotów nie jest całkowicie poznany, natomiast podejrzewa się związek ze swoistą dla kotów biotransformacją w wątrobie oraz zahamowaniem przepływu żółci skutkującym akumulacją metabolitów w hepatocytach (31). Ma to szczególne znaczenie w przypadku dłuższej trwającej terapii doustnej lub powtarzającego się podawania dożylnego. Mimo to u zwierząt z istniejącymi już problemami wątrobowymi toksyczne reakcje mogą występować już po dwukrotnym podaniu dożylnym (32).

Leki przeciwgrzybicze

Itrakonazol, ketokonazol, flukonazol oraz amfoterycyna B mogą wpływać na wzrost ALT i ALP, najczęściej w sposób zależny od dawki. Wystąpienie tego efektu nakazuje natychmiastowe zaprzestanie podawania leku i rozpoczęcie leczenia osłaniającego wątrobę. W badaniu retrospektywnym obejmującym 15 psów otrzymujących ketokonazol doustnie w związku z infekcją *Malassezia sp.* u wszystkich doszło do podwyższenia wartości enzymów wątrobowych, a u pięciu stwierdzono przewlekłe zapalenie wątroby (33).

Leki cytostatyczne

Lomustyna stosowana w nowotworach mózgu, guzach z komórek tłuszczowych, w białaczce oraz chłoniakach może działać hepatotoksycznie, a podniesienie aktywności ALT w trakcie terapii powinno być wskazaniem do jej przerwania. W retrospektywnej ocenie wyników 206 psów poddanych chemioterapii z użyciem lomustyny u prawie 40% występowały objawy żołądkowo-jelitowe, około 50% wykazywało wzrost aktywności ALT, a u 1,2% doszło do niewydolności wątroby (34). W badaniu klinicznym z udziałem 10 zdrowych psów aż siedem wykazywało objawy uszkodzenia lub niewydolności wątroby (35),

które mogły być związane obniżeniem stężenia glutationu – głównego wewnątrzkomórkowego antyoksydantu wytwarzanego w wątrobie.

Leki immunosupresyjne

Azatiopryna może powodować znaczny wzrost aktywności ALT oraz ALP, a nawet wywoływać żółtaczkę, średnio w ciągu dwóch tygodni (36). Uszkodzenie wątroby w przypadku azatiopryny jest spowodowane występowaniem toksycznych metabolitów tlenowych i obniżeniem stężenia glutationu. W związku z tym zalecany jest regularny monitoring pacjentów otrzymujących ten lek, z uwzględnieniem badań hematologicznych oraz profilu biochemicznego wątroby (ALT, ALP, bilirubina).

Leki stosowane w endokrynopatiach

Metimazol stosowany w nadczynności tarczycy może powodować u kotów ostrą reakcją idiosynkrazji. Reakcja z reguły występuje w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Hepatotoksyczność w tym przypadku wiąże się zarówno z martwicą hepatocytów, jak i z działaniem cholestatycznym, co skutkuje wzrostem aktywności enzymów wątrobowych ALT i ALP, rzadziej żółtaczką (18).

Znany jest również przypadek ostrego uszkodzenia wątroby przy leczeniu mitotanem, związanego z występowaniem znacznego podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych oraz bilirubiny, wydłużeniem czasu protrombinowego, spadkiem stężenia mocznika oraz glukozy poniżej zakresów referencyjnych (37).

WCHŁANIANIE LEKÓW W JELICIE A MIKROBIOTA

Wiele czynników zewnętrznych ma wpływ na skład mikrobioty jelitowej, począwszy od diety, środowiska, kończąc na substancjach leczniczych stosowanych u zwierzęcia. Leki mogą oddziaływać na mikrobiotę jelitową, ale co ciekawe,

w ostatnich latach badany jest również wpływ mikrobioty jelitowej na metabolizowanie leków, zmiany w ich farmakodynamice, farmakokinetyce czy transporcie. Może się to odbywać poprzez bezpośrednie przekształcanie samego leku, ale również poprzez zmiany w odpowiedzi immunologicznej albo metabolizmie leku w układzie pokarmowym (38).

W medycynie człowieka stwierdzono występowanie zależności w przypadku jednoczesnego stosowania antybiotyków, takich jak ampicylina, tetracykliny, cefalosporiny, z amlodypiną, polegającej na zwiększonym wchłanianiu amlodypiny w związku z zaburzeniami flory jelitowej spowodowanymi działaniem antybiotyków (39). Zimmerman i wsp. (40) przeprowadzili badanie oceniające 76 różnych typów bakterii jelitowych oraz ich zdolności metabolizowania 271 leków, wykazując możliwy wpływ różnorodnego osobniczego składu mikrobioty jelitowej na wchłanianie oraz metabolizm leków u pacjentów. Przykładowo diltiazem, który standardowo jest metabolizowany w wątrobie, okazuje się substratem także dla enzymów produkowanych przez składnik ludzkiej mikrobioty jelitowej – *Bacteroides thetaiotaomicron*, które rozkładają ten lek na dwa aktywne metabolity, podobnie jak ma to miejsce w wątrobie. Wskazuje to na mnogość interakcji występujących pomiędzy wchłanianiem, mikrobiotą jelitową i kombinacjami stosowanych leków, które nie zostały jeszcze dokładnie poznane, a mogą mieć znaczny wpływ na ich biodostępność i spodziewane działanie.

Leki mogą wpływać na mikrobiotę jelitową na różne sposoby. W przypadku antybiotyków najczęściej dochodzi do działania bakteriobójczego, niestety nie wybiórczego, powodującego śmierć nie tylko szczepów patogennych, ale również tych korzystnie wpływających na jelita. Częste stosowanie antybiotyków powoduje rozwój oporności bakterii bytujących w jelicie, zmniejszenie ich liczebności i różnorodności.

Przykładowo metronidazol, tylozyna i amoksylicyna z kwasem klawulanowym mogą sprzyjać występowaniu trwałej dysbiozy i przerostu opornych *E. coli* (10, 41). W przypadku zwierząt rosnących stosowanie antybiotyków może opóźnić prawidłowy rozwój mikrobiomu jelitowego (42).

Nie tylko antybiotyki mają wpływ na bakterie bytujące w jelicie, ale również leki cytostatyczne, leki stosowane u pacjentów kardiologicznych (digoksyna, inhibitory ACE, blokery kanałów wapniowych), NLPZ oraz inhibitory pompy protonowej, które mają złożone interakcje z mikrobiomem (43).

Inhibitory pomp protonowych powodują zmiany pH, co może wpływać na obniżenie proliferacji korzystnych bakterii jelitowych. Inne patomechanizmy obejmują zmiany w szybkości pasażu treści pokarmowej, modulowanie miejscowej odpowiedzi immunologicznej czy bezpośrednio zmiany w metabolizmie mikroorganizmów w jelicie. Zmiany w motoryce pasażu jelitowego mogą być również wywołane przez leki opioidowe, powodujące takie objawy kliniczne jak zaparcia, wzdęcia, refluks, a z punktu widzenia komórek mikrobioty ich obniżoną proliferację i zaburzenia funkcjonowania.

NLPZ mogą podlegać metabolizmowi w jelicie poprzez wytwarzaną przez bakterie jelitowe glukuronidazę, przekształcającą leki do toksycznych metabolitów powodujących uszkodzenie błony śluzowej jelit. Ma to miejsce szczególnie w przypadku przerostu *C. perfringens* czy *E. coli*. NLPZ mogą też zaburzać metabolizm kwasów tłuszczowych w jelicie, co zwiększa ryzyko postępowania dysbiozy jelitowej (38).

Wspomniany wcześniej amiodaron również podlega interakcjom z mikrobiotą jelitową, której zaburzony skład w przypadku zmian pH może powodować zwiększone wchłanianie leku i jego podwyższoną toksyczność (39). Dla odmiany

w badaniach na szczurach stwierdzono korzystne działanie benazeprylu i enalaprylu na odtwarzanie mikrobioty (38).

W chorobach nowotworowych występują liczne powiązania między nowotworem, mikrobiotą oraz stosowanymi lekami cytostatycznymi. Najczęściej występującym powikłaniem u psów jest biegunka wywołana chemioterapią. Występowanie ostrej biegunki wiąże się z dysbiozą jelitową, a badania prowadzone w medycynie człowieka wskazują, że skuteczność chemioterapii może być obniżona w przypadku zaburzeń flory jelitowej (44).

OCENA PARAMETRÓW WSKAZUJĄCYCH NA NEGATYWNY WPŁYW NA MIKROBIOTĘ LUB WĄTROBĘ

W przypadku podejrzenia negatywnego wpływu leku na mikrobiotę jelitową albo wątrobę w pierwszej kolejności oceniany jest stan kliniczny pacjenta. Do minimum diagnostycznego powinno należeć wykonanie badania morfologicznego krwi, rozszerzonego profilu biochemicznego surowicy, badania moczu oraz badania ultrasonograficznego. Przy podejrzeniu uszkodzenia wątroby jedną z pierwszych i najczęściej rozpoznawanych zmian jest wspomniany już wcześniej wzrost aktywności enzymów wątrobowych, takich jak AST, ALT i ALP, z możliwym (ale nie zawsze obecnym) równoczesnym występowaniem hiperbilirubinemii.

Co ciekawe, w medycynie człowieka stosowana jest wartość R, pomagająca w ustaleniu rodzaju wspomnianego wcześniej uszkodzenia wątroby. Wartość powyżej 5 dotyczy uszkodzenia hepatocytów, a wartość poniżej 2 uszkodzenia związanego z wystąpieniem cholestazy. Nie jest to rutynowo stosowany parametr u psów i kotów, ale może być pomocny w początkowej ocenie zaburzeń, które następnie będą potwierdzone

dodatkowymi badaniami.

$$R = \frac{(ALT/wzrost \text{ powyżej wartości referencyjnych})}{(ALP/wzrost \text{ powyżej wartości referencyjnych})}$$

W przypadku negatywnego wpływu na mikrobiotę jelitową istotnym parametrem jest wspomniany wcześniej Indeks Dysbiozy. Standardowo wykonywane posiewy prowadzą raczej do wykrycia bakterii chorobotwórczych. Istotne bakterie tworzące mikrobiom jelitowy należą do bakterii ściśle beztlenowych, przez co wykrycie ich za pomocą standardowej hodowli następuje z trudnością i sprawia, że tradycyjna hodowla nie jest przydatna przy ocenie mikrobioty jelitowej (45).

Przydatnym wskaźnikiem może być również stężenie kobalaminy (witaminy B12), która jest całkownie absorbowana w jelicie cienkim. U psów z dysbiozą jelitową jej stężenie jest obniżone w wyniku zwiększonego zużycia przez bakterie bytujące w jelicie (46).

ZNACZENIE PROFILAKTYKI

Bardzo istotne w przypadku pacjentów z problemami z wątrobą i mikrobiotą jelitową jest odpowiednie żywienie i dieta, jak również stosowanie dodatków o właściwościach wspomagających. Właściciele psów i kotów coraz lepiej rozumieją, jak duże znaczenie ma zastosowanie profilaktyki, odpowiedniej diety, a także suplementów, które są bardzo popularne na rynku. Z medycznego punktu widzenia stosowanie suplementów diety w przypadku dysfunkcji wątrobowych, a przede wszystkim przy uszkodzeniu wątroby wywołanym przez leki jest zasadne. W sytuacji polekowego uszkodzenia wątroby postępowanie medyczne polega w głównej mierze na odstawieniu leku i zastosowaniu leczenia wspomagającego oraz objawowego, jako że nie zawsze istnieje swoiste

antidotum (wspomniany wcześniej wyjątek – paracetamol lub inne leki podlegające oksydacji do toksycznych metabolitów w wątrobie).

W tych przypadkach zastosowanie znajdują substancje hepatoprotekcyjne, których działanie jest oparte na właściwościach przeciwutleniających. Zastosowanie substancji przeciwutleniających jest szczególnie ważne ze względu na to, że w przypadku zaburzeń czynności wątroby spada produkcja wcześniej już wspomnianego głównego wewnątrzkomórkowego antyoksydantu – glutationu. Glutation umożliwia detoksykację z produktów metabolizmu tlenowego (m.in. toksycznych rodników tlenowych) oraz ochrania komórki przed uszkodzeniem (47). Potwierdzono, że w przypadku chorób wątroby stężenie glutationu we krwi oraz wątrobie spada (48). W związku z tym postępowanie obejmuje stosowanie antyoksydantów, takich jak np. S-adenozyl-L-metionina, witamina E, sylimaryna.

Cytoprotekcyjny wpływ sylimaryny wykazano w przypadku różnego rodzaju uszkodzeń wątroby (6). Sylimaryna jest naturalną substancją, ekstraktem z ostropestu plamistego (*Silybum marianum*), wykazującą nie tylko działanie hepatoprotekcyjne i właściwości przeciwutleniające, ale również immunomodulujące, przeciwzapalne i żółciopędne (49). Sylimaryna składa się z kompleksu flawonolignanów – sylibiny, sylidianiny, sylikrystyny, isosylkrystyny i isosylibiny. Najbardziej aktywną substancją czynną, stanowiącą około 50% do 70% tego kompleksu, jest sylibina. Jej biodostępność jest wyższa niż kompleksu sylimaryny.

Sylibina na poziomie komórkowym działa poprzez hamowanie powstawania wolnych rodników w momencie występowania stresu oksydacyjnego, jest również w stanie wiązać niektóre z tych, które już powstały. Oddziałując na peroksydację błon komórkowych, działa cytoprotekcyjnie, a także zapobiega obniżeniu

stężenia glutationu. W wysokich dawkach może zapobiegać powstawaniu toksycznych substancji utleniających poprzez wpływ na cytochrom P-450 (6). Ostatecznie ma także właściwości chelatujące żelazo, co ma istotne znaczenie zapobiegające spichrzaniu tego pierwiastka w wątrobie.

Efekt przeciwzapalny sylibiny polega na oddziaływaniu na wiele szlaków metabolicznych, między innymi związanych z produkcją białek niezbędnych do transkrypcji genów łączonych ze stanem zapalnym i produkcją cytokin. Dodatkowo hamuje ekspresję cyklooksygenazy-2, aktywność leukotrienów (50). Co ciekawe, w badaniach przedklinicznych wykazano również jej udział w hamowaniu replikacji wirusa zapalenia wątroby typu C u ludzi (51).

Jej biodostępność wydaje się nie być obniżona w przypadku uszkodzenia wątroby, co jest istotną cechą substancji mającej działać wspomagająco przy takim rozpoznaniu. Właściwości farmakokinetyczne sylibiny nie były w żaden sposób zmienione nie tylko w badaniach laboratoryjnych prowadzonych na szczurach, ale również w badaniach klinicznych u ludzi z marskością wątroby (50). W przypadku kompleksu sylibiny z fosfolipidami w badaniach na szczurach potwierdzono jej znacznie wyższą (prawie 5-krotnie) biodostępność w porównaniu z sylibiną w formie soli n-metylo-glukaminy (52). Kompleks ten cechuje się znacznym bezpieczeństwem stosowania ze względu na to, że u psów toksyczność po podaniu doustnym pojawia się dopiero po przekroczeniu dawki 5000 mg/kg (53).

Istnieją badania potwierdzające korzystny wpływ sylibiny m.in. na obniżenie wskaźników wątrobowych w przypadku hepatopatii albo terapii lekami potencjalnie hepatotoksycznymi. Przykładowo, w badaniu przeprowadzonym przez Sgorlon i wsp. u ośmiu psów ze stwierdzonymi hepatopatiami po dwóch miesiącach stosowania wyciągu sylibiny osiągnięto znaczne obniżenie aktywności

ALT (54). W innym badaniu, przeprowadzonym na szczurach, oceniano wpływ itrakonazolu na stężenie AST i ALT w surowicy. W grupie otrzymującej sylibinę spowodowała ona obniżenie obydwu tych parametrów o około 40%, w porównaniu ze stężeniem występującym w grupie, która otrzymywała tylko itrakonazol (55).

Niewiele jest doniesień klinicznych dotyczących kotów. W badaniu przeprowadzonym przez Avizeh i wsp. (56) na kotach otrzymujących paracetamol aktywności ALT, AST, ALP, stężenie methemoglobiny oraz bilirubiny nie wzrosły w grupie zwierząt otrzymujących dodatkowo sylimarynę, tak jak miało to miejsce w grupie otrzymującej tylko paracetamol.

SUBSTANCJE PROBIOTYCZNE

W celu odtworzenia prawidłowej mikrobioty jelitowej konieczne jest zastosowanie multimodalnego podejścia obejmującego zmianę diety, zastosowanie włókna, pre- i probiotyków, a w niektórych bardziej zaawansowanych przypadkach leczenie odpowiednimi antybiotykami lub wykonanie przeszczepu kału (8).

Probiotyki, czyli według definicji World Health Organization żywe mikroorganizmy wywierające korzystny wpływ na zdrowie gospodarza, mają udział w odtwarzaniu prawidłowego składu mikrobioty jelitowej, powodują hamowanie rozwoju szczepów enterotoksycznych, wspierają uszczelnianie bariery jelitowej, a także modulują miejscową odpowiedź immunologiczną (8).

Niektóre szczepy probiotyczne mają zwiększone właściwości przylegania do błony śluzowej jelita, dzięki czemu nie dopuszczają do przylegania potencjalnych patogenów na drodze konkurencji albo poprzez indukowanie zwiększonej produkcji śluzu (57).

Natomiast prebiotyki, czyli niestrawne węglowodany służące jako składniki odżywcze dla mikroorganizmów, mogą promować wzrost „dobrych” bakterii, takich jak *Bifidobacteria spp.* i *Lactobacilli spp.*

Zastosowanie probiotyków u zwierząt towarzyszących staje się coraz popularniejsze. Najczęściej stosowanymi szczepami w przypadku suplementów dla zwierząt towarzyszących są: *Enterococcus faecium*, różne *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. lactis*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*), *Bifidobacteria* (*B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. bifidum*), *Bacillus subtilis*, a także drożdże (*Saccharomyces*) (58).

Ciekawe wyniki otrzymano w badaniach na grupie 90 psów, w tym 30 psach geriatrycznych, które otrzymywały probiotyki z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* przez 60 dni (59). W przypadku psów seniorów dodatek probiotyków spowodował chętniejsze spożycie karmy, zmianę składu mikrobiomu w kierunku wzrostu ilości korzystnych bakterii, a spadku potencjalnie patogennych, takich jak *E. coli* czy *Sutterella stercoricanisin*. W przypadku *Saccharomyces boulardii* stosowanych u psów z enteropatią białkogubną poprawiły one stan kliniczny i wpłynęły na wzrost stężenia albumin w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną (60).

Natomiast w podwójnie zaślepionym badaniu na 120 szczeniętach z ostrą biegunką i zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, leczonych antybiotykami, szczenięta otrzymujące wieloskładnikowy probiotyk [*Lactobacillus johnsonii*, *Ligilactobacillus murinus*, *Limosilactobacillus mucosae*, *Ligilactobacillus salivarius* (1×10^9 CFU/ml)] wykazywały dużo szybszy powrót do zdrowia, a ich kał szybciej odzyskał prawidłową konsystencję w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (61).

U psów otrzymujących linkomycynę, u których występowała biegunka związana z dysbiozą

i spadkiem stężenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, suplementacja *Saccharomyces boulardii* spowodowała wzrost stężenia kwasów tłuszczowych. Co istotne, w grupie, która otrzymywała suplementację od samego początku podawania linkomycyny, biegunka nie wystąpiła (62).

PODSUMOWANIE

Występuje bardzo wiele czynników, które mogą wpływać na stan i czynność wątroby oraz prawidłowe funkcjonowanie jelit. Okazuje się, że przyczyn pozawątrobowych jest znacznie więcej niż tych pierwotnie związanych z wątrobą.

Związek pomiędzy wątrobą a jelitami jest tak istotny, że liczne badania naukowe podkreślają występowanie złożonych interakcji w tak zwanej osi jelita–wątroba. Wszystkie procesy zachodzące w jelicie bezpośrednio oddziałują na wątrobę, co powoduje, że parametry jej stanu mogą się zmieniać. Natomiast funkcjonowanie wątroby wywiera wpływ na jelita, a jest szczególnie związane ze stanem mikrobioty jelitowej. Nie można rozpatrywać tych dwóch obszarów osobno, bez dwukierunkowej oceny.

Dlatego tak ważne jest, aby u psów i kotów z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych unormować czynność jelit, a z drugiej strony w przypadku występowania objawów jelitowych (kruczenie, biegunka, przelewanie) pamiętać o wspomaganiu wątroby. Podejście terapeutyczne musi obejmować kompleksowe leczenie wszystkich stanów patologicznych jelit i wątroby oraz odpowiednią profilaktykę.

Piśmiennictwo:

1. Anand S., Mande S.S.: Host-Microbiome Interactions: Gut-Liver Axis and Its Connection with Other Organs. *npj Biofilms and Microbiomes*, 2022, 8, 1, 1-10, doi:10.1038/s41522-022-00352-6.
2. Habermaass V., Olivero D., Gori E., Mariti C., Longhi E., Marchetti V.: Intestinal Microbiome in Dogs with Chronic Hepatobiliary Disease: Can We Talk about the Gut-Liver Axis? *Animals (Basel)*, 2023, 13, doi:10.3390/ANI13203174.
3. Comito R., Porru E., Interino N., Conti M., Terragni R., Gotti R., Candela M., Simoni P., Roda A., Fiori J.: Metabolic Bile Acid Profile Impairments in Dogs Affected by Chronic Inflammatory Enteropathy. *Metabolites*, 2023, 13, doi:10.3390/METABO13090980/S1.
4. Schnabl B., Brenner D.A.: Interactions between the Intestinal Microbiome and Liver Diseases. *Gastroenterology*, 2014, 146, 1513, doi:10.1053/J.GASTRO.2014.01.020.
5. Blake A.B., Guard B.C., Honneffer J.B., Lidbury J.A., Steiner J.M., Suchodolski J.S.: Altered Microbiota, Fecal Lactate, and Fecal Bile Acids in Dogs with Gastrointestinal Disease. *PLoS One* 2019, 14, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0224454.
6. Gogulski M., Ardois M., Grabska J., Libera K., Szumacher-Strabel M., Cieślak A., Strompfová V.: Dietary Supplements Containing Silymarin as a Supportive Factor in the Treatment of Canine Hepatopathies. *Med Weter*, 2020, 76, 700-708.
7. Mentula S., Harmoinen J., Heikkilä M., Westermarck E., Rautio M., Huovinen P., Kónönen E.: Comparison between Cultured Small-Intestinal and Fecal Microbiotas in Beagle Dogs. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71, 4169, doi:10.1128/AEM.71.8.4169-4175.2005.
8. Ziese A.L., Suchodolski J.S.: Impact of Changes in Gastrointestinal Microbiota in Canine and Feline Digestive Diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2021, 51, 155-169, doi:10.1016/J.CVSM.2020.09.004.
9. Honneffer J.B., Minamoto Y., Suchodolski J.S.: Microbiota Alterations in Acute and Chronic Gastrointestinal Inflammation of Cats and Dogs. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2014, 20, 16489, doi:10.3748/WJG.V20.I44.16489.
10. Chaitman J., Ziese A.L., Pilla R., Minamoto Y., Blake A.B., Guard B.C., Isaiah A., Lidbury J.A., Steiner J.M., Unterer S. i wsp.: Fecal Microbial and Metabolic Profiles in Dogs With Acute Diarrhea Receiving Either Fecal Microbiota Transplantation or Oral Metronidazole. *Front Vet Sci*, 2020, 7, 192, doi:10.3389/FVETS.2020.00192/FULL.
11. Suchodolski J.S.: Analysis of the Gut Microbiome in Dogs and Cats. *Vet Clin Pathol*, 2022, 50, 6-17, doi:10.1111/VCP.13031.
12. Suchodolski J.S., Markel M.E., Garcia-Mazcorro J.F., Unterer S., Heilmann R.M., Dowd S.E., Kachroo P., Ivanov I., Minamoto Y., Dillman E.M. i wsp.: The Fecal Microbiome in Dogs with Acute Diarrhea and Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One* 2012, 7, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0051907.
13. Watson P.J., Roulois A.J.A., Scase T.J., Irvine R., Herrtage M.E.: Prevalence of Hepatic Lesions at Post-Mortem Examination in Dogs and Association with Pancreatitis. *Journal of Small Animal Practice*, 2010, 51, 566-572, doi:10.1111/J.1748-5827.2010.00996.X.
14. Siroka Z., Svobodova Z.: The Toxicity and Adverse Effects of Selected Drugs in Animals – Overview. *Pol J Vet Sci*, 2013, 16, 181-191, doi:10.2478/PJVS-2013-0027.
15. Hosack T., Damry D., Biswas S.: Drug-Induced Liver Injury: A Comprehensive Review. *Therap Adv Gastroenterol*, 2023, 16, doi:10.1177/17562848231163410.
16. Nelson K.: Paracetamol Toxicity in Dogs. *Veterinary Record*, 2019, 184, 594-594, doi:10.1136/VR.L2060.
17. Bello A.M., Dye C.: Current Perceptions and Use of Paracetamol in Dogs among Veterinary Surgeons Working in the United Kingdom. *Vet Med Sci*, 2023, 9, 679-686, doi:10.1002/VMS3.1058.
18. Trepanier L.A.: Idiosyncratic Drug Toxicity Affecting the Liver, Skin, and Bone Marrow in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2013, 43, 1055-1066, doi:10.1016/J.CVSM.2013.04.003.
19. Trepanier L.A.: Idiosyncratic Toxicity Associated with Potentiated Sulfonamides in the Dog. *J Vet Pharmacol Ther*, 2004, 27, 129-138, doi:10.1111/J.1365-2885.2004.00576.X.
20. Licata A., Minissale M.G., Calvaruso V.: A Focus on Epidemiology of Drug-Induced Liver Injury: Analysis of a Prospective Cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21, 112-121.
21. Schwartz M., Muñana K.R., Olby N.J.: Possible Drug-Induced Hepatopathy in a Dog Receiving Zonisamide Monotherapy for Treatment of Cryptogenic Epilepsy. *J Vet Med Sci*, 2011, 73, 1505-1508, doi:10.1292/JVMS.11-0164.
22. Maria V.A.J., Victorino R.M.M.: Development and Validation of a Clinical Scale for the Diagnosis of Drug-Induced Hepatitis. *Hepatology*, 1997, 26, 664-669, doi:10.1002/hep.510260319.
23. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A.: Drug-Induced Liver Injury. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89, 95-106, doi:10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
24. Richardson J.A.: Management of Acetaminophen and Ibuprofen Toxicoses in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 2000, 10, 285-291, doi:10.1111/J.1476-4431.2000.TB00013.X.
25. Luna S.P.L., Basilio A.C., Steagall P.V.M., Machado L.P., Moutinho F.Q., Takahira R.K., Brandão C.V.S.: Evaluation of Adverse Effects of Long-Term Oral Administration of Carprofen, Etodolac, Flunixin Meglumine, Ketoprofen, and Meloxicam in Dogs. *Am J Vet Res*, 2007, 68, 258-264, doi:10.2460/AJVR.68.3.258.
26. Hutchins R.G., Messenger K.M., Vaden S.L.: Suspected Carprofen Toxicosis Caused by Coprophagia in a Dog. *J Am Vet Med Assoc*, 2013, 243, 709-711, doi:10.2460/JAVMA.243.5.709.
27. Nakagawa K., Yamagami T., Takemura N.: Hepatocellular Toxicosis Associated with the Alternate Administration of Carprofen and Meloxicam in a Siberian Husky. *J Vet Med Sci*, 2005, 67, 1051-1053, doi:10.1292/JVMS.67.1051.
28. MacPhail C.M., Lappin M.R., Meyer D.J., Smith S.G., Webster C.R., Armstrong P.J.: Hepatocellular Toxicosis Associated with Administration of Carprofen in 21 Dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1998, 212, 1895-1901.
29. Raekallio M.R., Hielm-Björkman A.K., Kejonen J., Salonen H.M., Sankari S.M.: Evaluation of Adverse Effects of Long-Term Orally Administered Carprofen in Dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 2006, 228, 876-880, doi:10.2460/JAVMA.228.6.876.
30. Kraus M.S., Thomason J.D., Fallaw T.L., Calvert C.A.: Toxicity in Doberman Pinchers with Ventricular Arrhythmias Treated with Amiodarone (1996-2005). *J Vet Intern Med*, 2009, 23, 1-6, doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0227.x.
31. van Beusekom C.D., van den Heuvel J.J.M.W., Koenderink J.B., Russel F.G.M., Schrickx J.A.: Feline Hepatic Biotransformation of Diazepam: Differences between Cats and Dogs. *Res Vet Sci*, 2015, 103, 119-125, doi:10.1016/J.RVSC.2015.09.016.
32. Costa R.S., Jaffey J.A., Evans J.: Flumazenil Treatment for Diazepam-Associated Neurological Signs in a Cat With a Portosystemic Shunt. *Top Companion Anim Med*, 2023, 56-57, doi:10.1016/J.TCAM.2023.100806.

33. Macho L.P., Center S.A., Randolph J.F., Dumars L.A., Rush S.E., Kate Cameron M., Lucy J.M., Hall-Fonte D.L., McDonough S.P., Peters-Kennedy J. i wsp.: Clinical, Clinicopathologic, and Hepatic Histopathologic Features Associated with Probable Ketoconazole-Induced Liver Injury in Dogs: 15 Cases (2015–2018). *J Am Vet Med Assoc*, 2020, 256, 1245–1256, doi:10.2460/JAVMA.256.11.1245.
34. Heading K., Brockley L., Bennett P.: CCNU (Lomustine) Toxicity in Dogs: A Retrospective Study (2002–07). *Aust Vet J*, 2011, 89, 109–116, doi:10.1111/J.1751-0813.2011.00690.X.
35. Dedeaux A.M., Flesner B.K., Reinhart J.M., Langohr I.M., Husnik R., Geraci S.N., Taboada J., Rademacher N., Thombs L.A., Bryan J.N. i wsp.: Biochemical, Functional, and Histopathologic Characterization of Lomustine-Induced Liver Injury in Dogs. *Am J Vet Res*, 2020, 81, 810–820, doi:10.2460/AJV.81.10.810.
36. Wallisch K., Trepanier L.A.: Incidence, Timing, and Risk Factors of Azathioprine Hepatotoxicosis in Dogs. *J Vet Intern Med*, 2015, 29, 513, doi:10.1111/JVIM.12543.
37. Webb C.B., Twedt D.C.: Acute Hepatopathy Associated with Mitotane Administration in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2006, 42, 298–301, doi:10.5326/0420298.
38. Zhao Q., Chen Y., Huang W., Zhou H., Zhang W.: Drug-Microbiota Interactions: An Emerging Priority for Precision Medicine. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8, doi:10.1038/S41392-023-01619-W.
39. Battle A., Lane A., Parish H., Rushing S., Johnson J.L., Weldon A.J.: Interactions Between the Gut Microbiota and Common Cardiovascular Drugs. *US Pharm*, 2023, 48, 18–21.
40. Zimmermann M., Zimmermann-Kogadeeva M., Wegmann R., Goodman A.L.: Mapping Human Microbiome Drug Metabolism by Gut Bacteria and Their Genes. *Nature*, 2019, 570, 462, doi:10.1038/S41586-019-1291-3.
41. Pilla R., Gaschen F.P., Barr J.W., Olson E., Honneffer J., Guard B.C., Blake A.B., Villanueva D., Khattab M.R., AlShawaqfeh M.K. i wsp.: Effects of Metronidazole on the Fecal Microbiome and Metabolome in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med*, 2020, 34, 1853–1866, doi:10.1111/JVIM.15871.
42. Stavroulaki E.M., Suchodolski J.S., Pilla R., Fosgate G.T., Sung C.H., Lidbury J.A., Steiner J.M., Xenoulis P.G.: Short- and Long-Term Effects of Amoxicillin/Clavulanic Acid or Doxycycline on the Gastrointestinal Microbiome of Growing Cats. *PLoS One* 2021, 16, e0253031, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0253031.
43. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., Zeller G., Telzerow A., Anderson E.E., Brochado A.R., Fernandez K.C., Dose H., Mori H. i wsp.: Extensive Impact of Non-Antibiotic Drugs on Human Gut Bacteria. *Nature*, 2018, 555, 623–628, doi:10.1038/NATURE25979.
44. Oh B., Boyle F., Pavlakis N., Clarke S., Guminski A., Eade T., Lamoury G., Carroll S., Morgia M., Kneebone A. i wsp.: Emerging Evidence of the Gut Microbiome in Chemotherapy: A Clinical Review. *Front Oncol*, 2021, 11, doi:10.3389/FONC.2021.706331.
45. Costa M., Weese J.S.: Methods and Basic Concepts for Microbiota Assessment. *Vet J*, 2019, 249, 10–15, doi:10.1016/J.TVJL.2019.05.005.
46. Jergens A.E., Heilmann R.M.: Canine Chronic Enteropathy – Current State-of-the-Art and Emerging Concepts. *Front Vet Sci*, 2022, 9, doi:10.3389/FVETS.2022.923013.
47. Perondi F., Bisanzio D., Adami R., Lippi I., Meineri G., Cutrignelli M.L., Massa S., Martello E.: The Effect of a Diet Supplement Containing S-Acetyl-Glutathione (SAG) and Other Antioxidant Natural Ingredients on Glutathione Peroxidase in Healthy Dogs: A Pilot Study. *Ital J Anim Sci*, 2023, 22, 589–593, doi:10.1080/1828051X.2023.2221073.
48. Martello E., Perondi F., Bisanzio D., Lippi I., Meineri G., Gabriele V.: Antioxidant Effect of a Dietary Supplement Containing Fermentative S-Acetyl-Glutathione and Silybin in Dogs with Liver Disease. *Vet Sci*, 2023, 10, doi:10.3390/VETSCI10020131/S1.
49. Marchegiani A., Fruganti A., Gavazza A., Mangiaterra S., Candellone A., Fusi E., Rossi G., Cerquetella M.: Evidences on Molecules Most Frequently Included in Canine and Feline Complementary Feed to Support Liver Function. *Vet Med Int*, 2020, doi:10.1155/2020/9185759.
50. Loguercio C., Festi D.: Silybin and the Liver: From Basic Research to Clinical Practice. *World J Gastroenterol*, 2011, 17, 2288–2301, doi:10.3748/WJG.V17.I18.2288.
51. Morishima C., Shuhart M.C., Wang C.C., Paschal D.M., Apodaca M.C., Liu Y., Sloan D.D., Graf T.N., Oberlies N.H., Lee D.Y.W. i wsp.: Silymarin Inhibits In Vitro T-Cell Proliferation and Cytokine Production in Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* 2010, 138, doi:10.1053/J.GASTRO.2009.09.021.
52. Yanyu X., Yunmei S., Zhipeng C., Qineng P.: The Preparation of Silybin-Phospholipid Complex and the Study on Its Pharmacokinetics in Rats. *Int J Pharm*, 2006, 307, 77–82, doi:10.1016/J.IJPHARM.2005.10.001.
53. Kidd P.M.: Bioavailability and Activity of Phytosome Complexes from Botanical Polyphenols: The Silymarin, Curcumin, Green Tea, and Grape Seed Extracts. *Alternative Medicine Review*, 2009, 14, 226–246.
54. Sgorlon S., Stefanon B., Sandri M., Colitti M.: Nutrigenomic Activity of Plant Derived Compounds in Health and Disease: Results of a Dietary Intervention Study in Dog. *Res Vet Sci*, 2016, 109, 142–148, doi:10.1016/J.RVSC.2016.10.005.
55. Sozen H., Celik O.I., Cetin E.S., Yilmaz N., Aksozek A., Topal Y., Cigerci I.H., Beydilli H.: Evaluation of the Protective Effect of Silybin in Rats with Liver Damage Caused by Itraconazole. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71, 1215–1223, doi:10.1007/S12013-014-0331-8.
56. Avizeh R., Najafzadeh H., Jalali M.R., Shirali S.: Evaluation of Prophylactic and Therapeutic Effects of Silymarin and N-Acetylcysteine in Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Cats. *J Vet Pharmacol Ther*, 2010, 33, 95–99, doi:10.1111/J.1365-2885.2009.01100.X.
57. Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S.: Adhesion and Aggregation Properties of Probiotic and Pathogen Strains. *European Food Research and Technology*, 2008, 226, 1065–1073, doi:10.1007/S00217-007-0632-X/FIGURES/2.
58. Schmitz S., Suchodolski J.: Understanding the Canine Intestinal Microbiota and Its Modification by Pro-, Pre- and Synbiotics – What Is the Evidence? *Vet Med Sci*, 2016, 2, 71–94, doi:10.1002/VMS3.17.
59. Xu H., Huang W., Hou Q., Kwok L.Y., Laga W., Wang Y., Ma H., Sun Z., Zhang H.: Oral Administration of Compound Probiotics Improved Canine Feed Intake, Weight Gain, Immunity and Intestinal Microbiota. *Front Immunol*, 2019, 10, doi:10.3389/FIMMU.2019.00666.
60. D'Angelo S., Fracassi F., Bresciani F., Galuppi R., Diana A., Linta N., Bettini G., Morini M., Pietra M.: Effect of *Saccharomyces Boulardii* in Dogs with Chronic Enteropathies: Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Veterinary Record*, 2018, 182, 258–258, doi:10.1136/VR.104241.
61. Molina R.A., Villar M.D.U., Miranda M.H., Maldonado N.C., Vignolo G.M., Nader-Macias M.E.F.: A Multi-Strain Probiotic Promoted Recovery of Puppies from Gastroenteritis in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Canadian Veterinary Journal* 2023, 64, 666.
62. Aktas M.S., Borku M.K., Ozkanlar Y.: Efficacy of *Saccharomyces Boulardii* as a Probiotic in Dogs with Lincomycin Induced Diarrhoea. *Bulletin of the Veterinary Institute in Putawy*, 2007, 51.



