الغلاف

تداخلات غذاء-دواء

اية سامر سليمان البتول حسن عيسى

إشراف الدكتور: منهل يوسف

2020.2021

List of abbreviations

PK: Pharmacokinetic

PD: Pharmacodynamic

AUC: Area under the plasma concentration time curve

Cmax: Maximum concentration in the plasma

Tmax: The time at which this concentration is observed

FDA: United states food and drug administration

EMA: European medicines agency

GI: Gastrointestinal

MRI: Magnetic resonance imaging

MMC: Migrating motor complex

MR: Modified release

IR: Immediate release

GE: Gastric emptying

CA: Colonic arrival

HPMC: Hydroxypropyl methylcellulose

BCS: Biopharmaceutics classification system

FODMAPs: Fermentable oligosaccharides disaccharides monosaccharides and polyols

BSH: Bile salt hydrolase

MRP2: Probiotic upregulate the mucosal efflux drug transporters

OATP: Organic anion transporting polypeptides

PEPT1: Oligo peptide transporter

GP: Glycoprotein

MRPs: Multidrug resistance associated proteins

BCRP: Breast cancer resistance protein

IV: Intravenous injection

VLDL: Very low density lipoproteins

LDL: Low density lipoproteins

HDL: High density lipoproteins

Vd: Volume of distribution

Cl: Clearance

AAG: Alpha-1 acidic glycoprotein

PH: Power of hydrogen

Sapp: Apparent solubility

ADH: alcohol dehydrogenase

FASSGF: fasted stated simulated gastric fluid

FASSIF: fasted state simulated intestinal fluid

CR: controlled release

ABC: level of transport proteins

OSC: organosulfur compounds

EDTA: ethylene diaminetetraacetic acid

الفهرس

1- المقدمة

2- الاعتبارات التنظيمية لتدخلات غذاء – دواء

2.1 – اختبار حرائك تدخلات غذاء دواء

2.2 – تأثير تدخلات غذاء دواء على تعليمات الجرعة

3 – التغيرات التي يسببها الغذاء في فيزيولوجيا الجهاز العصبي البشري وأهميتها لاتياء الادوية عن طريق الفم

3.1 – احجام السوائل وحركتها في المعدة والامعاء

3.2 – حركية المعدة والامعاء الافراغ المعدي والعبور المعوي

3.3- قيم ال ph اللمعية

3.4 – الجوانب الفيزيائية والكيميائية للوسط اللمعي

3.5 – تدخلات الطعام مع ميكروبيوتا الامعاء

4 – تأثير الطعام على امتصاص الدواء 5 – تأثير الطعام على توزع تادواء
5.1 النقل اللمفاوي للادوية
5.2 – الارتباط بالبروتينات الشحمية
5.3 – الارتباط ببروتينات البلازما
6 – تأثير الطعام على الاستقلاب واطراح الدواء
7 – تدخلات غذاء –واء محدد
7.1 – عصير الجريب فروت (الغريغون)
7.2 – الحليب
7.3 – الايتانول
7.4 – الغذاء الوظيفي
8 – مساهمة الصياغة في تدخلات دواء – غذاء
9 – شروط الجرعات الوقائية اعتبارات تنظيمية
10 - الاستنتاجات

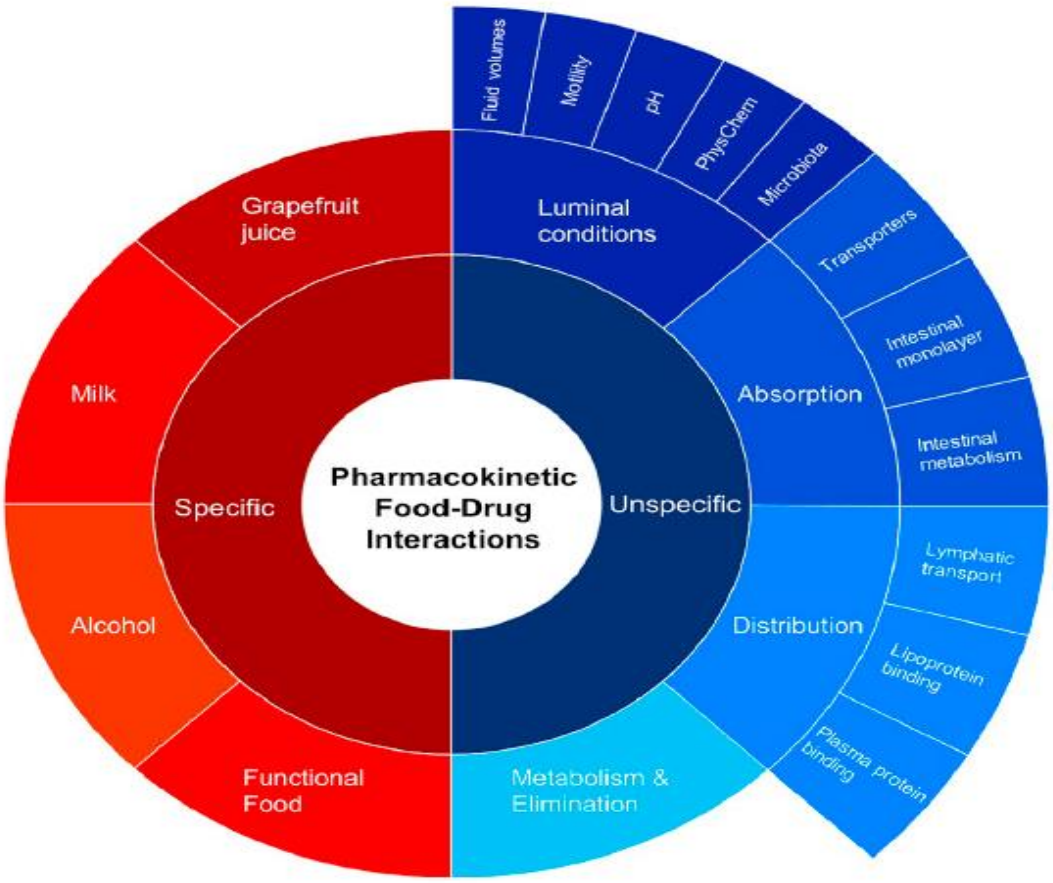
1 المقدمة

تشكل تداخلات غذاء-دواء تهديد كبير للعلاج الدوائي الفموي الآمن والفعال، وإن فهم الآليات الأساسية أمر ضروري في تجنبها إلى أقصى حد. لذلك قامت مجموعات بحثية مختلفة بدراسة مجموعة متنوعة من الآليات التي يحتمل أن تؤدي إلى تداخلات غذاء-دواء. بناءً على هذه الاستقصاءات يمكن التمييز بين الحرائك الدوائية (PK) و/أو الديناميكيات الدوائية (PD) لتداخلات دواء-غذاء. تحدث تداخلات دواء-غذاء عن طريق تفاعل محدد بين دواء ومكون من الطعام ينتج عنه تأثير دوائي معين. أحد الأمثلة البارزة على هذا النوع من التفاعل بين الغذاء والدواء هو "تفاعل الجبن" الذي ينتج عن التوسط بين التيرامين (أحد مكونات الجبن أو النقانق النيئة) ومثبطات إنزيم MAO مثل tranylcypromine. في هذه الحالة يتم تحديد آلية التفاعل بين الغذاء والدواء بشكل جيد، وبالتالي يمكن تجنبها بسهولة عن طريق استبعاد أطعمة معينة من النظام الغذائي اليومي أو إن أمكن عن طريق تغيير تركيبة المنتج الدوائي. على أية حال نظراً

للعدد المتزايد من العناصر الغذائية والمكملات الغذائية فقد تبقى التفاعلات الدوائية الديناميكية غير مكتشفة. تجدر الإشارة أيضاً إلى أن هذا النوع من التداخل الغذاء والدواء لا يقتصر على الأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم.

يمكن أن يؤثر تناول الطعام و/أو المشروبات بخلاف الماء أيضاً على ملف الحرائك الدوائية لأسباب مختلفة نوعية أو غير نوعية. المثال الأبرز عن التأثير الحركي لغذاء-دواء هو التفاعل بين عصير الجريب فروت (الغريفون) والأدوية مثل السيكلوسبورين والفلوديبين. يمكن أن ينتج التفاعل من خلال آليات مختلفة كتثبيط الاستقلاب بـ CYP3A4 وكذلك تثبيط القبط والتدفق عبر النواقل الغشائية. يمكن بسهولة تجنب هذا النوع من التفاعل بين الغذاء والدواء عن طريق حذف بعض الأطعمة أو المشروبات. من ناحية أخرى بالنسبة للتفاعلات غير النوعية في حرائك تداخل غذاء-دواء فإن الوضع معقد منذ بداية التغيرات الوظيفية في الجهاز الهضمي الناجمة عن تناول الطعام و/أو الشراب. تشمل هذه العوامل تغير حركية الإفراغ المعدي، زيادة تراكيز الأملاح الصفراوية في اللمعة أو زيادة التروية الكبدية.

يهدف هذا المشروع مناقشة الحرائك الدوائية لتداخلات غذاء-دواء (الشكل 1). يتضمن ذلك شرحاً لكيفية تأثير تناول المشروبات والأطعمة في تغيير فيزيولوجيا الجهاز الهضمي البشري وكيف يمكن أن يؤثر ذلك على خصائص الحرائك الدوائية للأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم، وصف التأثيرات المحددة للسوائل ذات الصلة بشكل خاص مثل الحليب، عصير الجريب فروت والمشروبات الكحولية، ودور الصياغة.



الشكل 1. نظرة عامة عن الحرائك لتداخلات غذاء-دواء النوعية وغير النوعية

2 الاعتبارات التنظيمية لتداخلات غذاء-دواء

2.1 اختبار حرائك تداخلات غذاء-دواء

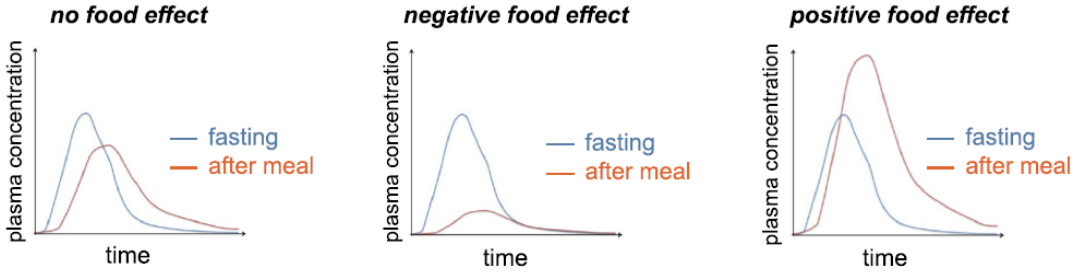
نظراً للأهمية والمخاطر المرتبطة بتداخلات معينة بين الغذاء والدواء، فإن تقييم تأثير الطعام أو الشراب على الحرائك الدوائية للدواء هو جزء لا يتجزأ من عملية التسجيل لمنتج دوائي جديد، أي دواء يسجل لأول مرة في منطقة معينة للاستخدام البشري وبالتالي استبعاد الأدوية الجنيسة (generics). يتم عادة تحديد تأثير الغذاء على التوافر الحيوي الفموي للدواء في دراسة سريرية أجريت مع متطوعين أصحاء والتي تتم فيها مقارنة ملف زمن-تركيز بلازمي للدواء بعد تناول الدواء المختبر بين حالة الصيام والتغذية على أساس معايير الحركية الدواء. على غرار تقييم التكافؤ الحيوي يتم تقييم وجود تأثير غذائي بشكل أساسي من حيث التغيرات في المنطقة الواقعة تحت منحنى زمن- تركيز البلازما (AUC)، وأقصى تركيز في البلازما (Cmax) وفي

بعض الحالات الزمن الذي يتم فيه ملاحظة هذا التركيز (tmax). تعتمد التوصية اللاحقة الواردة في ملصق المنتج على الاختلاف في التعرض مع الطعام أو بدونه، وكذلك العلاقة بين تركيز الدواء وتأثيره.

نظراً لأن مدى تأثير الغذاء على التوافر الحيوي الفموي يعتمد بشدة على نوع وتركيب الطعام وكذلك على البروتوكول الغذائي أثناء الدراسة، أصدرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) إرشادات في عام 2002 لإجراء دراسات التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي تحت ظروف التغذية. بهذه الطريقة تم تحقيق مستوى أعلى من التوحيد القياسي في التجارب السريرية مما أتاح فهماً أفضل للتأثيرات المرصودة. قامت وكالة الأدوية الأوروبية (EMA) في السنوات الأخيرة بتكييف إرشاداتها المقابلة إلى حد كبير مع توصيات إدارة الغذاء والدواء. تتطلب إرشادات FDA وEMA الحالية إعطاء وجبة اختبار عالية السعرات الحرارية (800-1000 كيلو كالوري) ودسم عالية (500-600 كيلو كالوري من إجمالي السعرات الحرارية الواردة من الدسم) من أجل التحقيق في تأثير الطعام على التوافر الحيوي الفموي للأدوية. تهدف هذه الوجبة إلى تحفيز استجابة فزيولوجية قصوى وبالتالي فهي تمثل السيناريو الأسوأ. تحتوي إرشادات FDA وEMA أيضاً على مثال ملموس لتركيب وجبة الاختبار هذه شريحتان من الخبز المحمص مع الزبدة، شريحتان من لحم الخنزير المقدد المقلي، بيضتان مقليتان في الزبدة، 113 غ بطاطا بنية اللون و240 مل من الحليب كامل الدسم. في حين أن وجبة FDA المعيارية هذه المعيار العام لدراسات تأثير الطعام وبالتالي فإن غالبية بيانات الحرائك الدوائية حول التأثيرات الغذائية التي تم نشرها آخر 15 عاماً تستند إلى هذه الوجبة بالذات. في الإطار التنظيمي للاتحاد الأوروبي، في حالة التوصية بتناول الدواء مع الوجبة تتم المصادقة على دراسات حول تأثيرات وجبة "معتدلة" وفي بعض المناسبات قد يتم تحديد تركيب الأغذية المختلفة أيضاً (مثل الوجبة الغنية بالكربوهيدرات أو الوجبات الخفيفة).

كما هو مبين في الدلائل الإرشادية يُعطى المنتج الدوائي المراد اختباره 30 دقيقة بعد بداية تناول الوجبة مع 240 مل من الماء. يعتمد التقييم النهائي لتأثير الطعام على مجالات الثقة 90٪ لنسب AUC وCmax التي تم الحصول عليها بعد تناول الدواء في ظل ظروف الصيام والتغذية. بناءً على العلاقة بين تركيز الدواء وتأثيره يتم تحديد نطاق القبول. قد يكون نطاق القبول كما هو الحال في تقييمات التكافؤ الحيوي 80-125٪ ولكن يمكن أن يكون أوسع أو أصغر اعتماداً على النافذة العلاجية للدواء. إذا كانت مجالات الثقة المحددة بعد إعطاء الدواء في حالة التغذية خارج نطاق القبول المحدد مسبقاً يعتبر تأثير الطعام موجود. وفقاً

لنسبة AUC المحددة بعد الصيام وبعد تناول الدواء (الشكل 2)، تتميز التأثيرات الغذائية الإيجابية (زيادة التوافر الحيوي الفموي) والسلبية (انخفاض التوافر الحيوي الفموي).



الشكل 2. تصنيف الحرائك الدوائية لتداخلات طعام-دواء (التأثيرات الغذائية)

2.2 تأثير تداخلات طعام-دواء على تعليمات الجرعات

حقيقة أن الطعام يمكن أن يؤثر على الحرائك الدوائية للأدوية مثل السيكلوسبورين، النيفيديبين أو التيوفيلين معروفة منذ أكثر من 30 عاماً. على أية حال لا يزال موضوع التداخلات بين الغذاء والدواء وثيق الصلة للغاية لأن العديد من الأدوية المكتشفة حديثاً تظهر ضعف الانحلال في الماء، ولكن نفاذية كافية. بالتالي غالباً ما يعتمد توافرها الحيوي على ظروف الجهاز الهضمي (GI)، وبالتالي يمكن للأدوية أن تتفاعل بحساسية مع التغيرات التي يسببها الغذاء للظروف اللمعية في الجهاز الهضمي البشري. ذكر Kang وRatain في منشور حديث أن هناك تداخلات هام بين الغذاء والدواء في 34 من أصل 99 دواءً تم تناوله عن طريق الفم وافقت عليها إدارة الغذاء والدواء بين يناير 2000 ومايو 2009. وعلى وجه الخصوص غالباً ما تُظهر الأدوية الجديدة الفموية المضادة للسرطان تغييرات ذات صلة في التوافر الحيوي عن طريق الفم بعد الإعطاء مع الطعام، لأن للعديد منهم انحلالية مائية ضعيفة وعادة ما يتم إعطاؤهم بجرعات عالية نسبياً. يعد تأثير الطعام على ملف الحرائك الدوائية لمثبط التيروزين كيناز lapatinib مثال واضح بشكل خاص في هذا الصدد. بالمقارنة مع تناوله في حالة الصيام يزداد التوافر الحيوي الفموي لجرعة واحدة 1500 ملغ من lapatinib بمعدل 325٪ (4.25 ضعف) بعد تناوله مع وجبة قياسية عالية السعرات الحرارية. بالتالي فإن التناول الفموي لمضغوطة واحدة مع الطعام يمكن مقارنته بأكثر من أربعة مضغوطات يتم تناولها في حالة الصيام. يوصى بتناول lapatinib إما قبل ساعة واحدة أو بعد تناول الطعام بساعة واحدة، بدلاً من تناول جرعة أصغر مع الوجبة نفسها. كانت نصيحة القبول هذه موضوع نقاش حاد بدأ بالفعل في عام 2007

والذي بدأه عالما الأورام الأمريكيان Mark Ratain وEzra Cohen. لقد اقترحوا إعادة النظر في نصيحة التناول هذه بحجة أن الزيادة التي يسببها الطعام في التوافر الحيوي الفموي سيتيح المجال لجرعات أصغر وبالتالي يقلل هذا من تكلفة العلاج بهذا الدواء باهظ الثمن. ذكروا أنه يمكن توفير 1700 دولار شهرياً لكل مريض عن طريق إعطاء الدواء مع الطعام. بالإضافة إلى ذلك جادلوا بأن الآثار الجانبية الشديدة على الجهاز الهضمي لهذا الدواء والتي يتم تحفيزها بشكل أساسي عن طريق الجزء غير الممتص من الدواء يمكن أن تنخفض. بالتالي قد تستفيد المناقشات المكثفة حول وصول المريض إلى الأدوية باهظة الثمن وسدادها من تعليمات المستخدم التي تقدم نهجين مختلفين للجرعة الموصى بها وتعليمات المستخدم المرتبطة بها. بالنسبة لعقار vemurafenib المضاد للأورام والذي تزيد قيمة AUC بمقدار 5 أضعاف تقريباً عند إعطائه مع الطعام، في معلومات منتج الاتحاد الأوروبي (على سبيل المثال ملخص خصائص المنتج وملحق العبوة الدوائية؛ (SmPC / PL)) يتم تقديم النصيحة بأنه "يجوز يتم تناولها مع الطعام أو بدونه، ولكن يجب تجنب تناول جرعات يومية على معدة فارغة بشكل ثابت"، على أية حال لا ينصح بجرعة أقل بوجود الطعام. على حد علمنا لا توجد حتى الآن أي تعليمات جرعات مصرح بها تستخدم تداخل طعام-دواء لخفض الجرعة مقارنة بالحالة بدون طعام. سيكون هناك ما يبرر إجراء تقييم شامل للمخاطر لمثل هذا النهج أولاً. يجب أن تتضمن الجوانب التي يجب أخذها في الاعتبار على سبيل المثال تبديل الجرعات والتعليمات من قبل مجموعة متنوعة من المرضى وفي مجموعة متنوعة من الحالات، قدرة المرضى على تناول وجبات (عالية السعرات الحرارية) باستمرار، وخطر زيادة الوزن/السمنة أو خطر تناول الدواء بالصدفة دون طعام.

في العالم الحقيقي يتناول المرضى عادةً المستحضرات الفموية مع الطعام أو الشراب. من وجهة نظر تنظيمية لا يمكن قبول هذا إلا عندما يُوصى بتناول الدواء مع طعام أو شراب آخر غير الماء في SmPC. على أية حال يرى المتخصصون في الرعاية الصحية والمرضى عموماً أن هذا النهج التنظيمي غير واقعي نظراً لأن مثل هذه التوصيات تفشل في العديد من المنتجات المسوقة فقط بسبب نقص البيانات. بالتالي يحتاج مهنيو الرعاية الصحية بشكل عاجل إلى معرفة أعمق فيما يتعلق بالآليات الأساسية للتداخلات بين الطعام والدواء لفهم التوصيات و/أو التحذيرات التي تتطلب اهتماماً عاجلاً في ظروف الحياة الواقعية. في الوقت نفسه سيستفيد كل من المرضى وأخصائيي الرعاية الصحية إذا قامت الصناعة بتحديث معلومات المنتج

من المنتجات "القديمة" من خلال الإشارة بوضوح إلى ما إذا كان قد يحدث تداخل طعام-دواء أم لا، مما يعني أن المنظمين سيحتاجون إلى قبول عبارات مثل "لم يلاحظ تداخل دواء-طعام مع وجبة عالية السعرات الحرارية".

3 التغيرات التي يسببها الغذاء في فيزيولوجيا الجهاز الهضمي البشري وأهميتها لإيتاء الأدوية عن طريق الفم

يؤدي تناول الطعام إلى تغييرات مختلفة في الظروف الفيزيولوجية في الجهاز الهضمي البشري (GI)، والتي يمكن أن تؤثر على حرائك الدواء عن طريق تغيير تحرره، امتصاصه، توزيعه واستقلابه و/أو إطراحه. هذه التفاعلات بين الغذاء والدواء غير نوعية، مما يعني أنها ستطبق على أي صيغة يتم تناولها عن طريق الفم. على أية حال فإن ملاءمتها تعتمد على خصائص الدواء والصيغة. على سبيل المثال إذا كانت الانحلالية تحد من امتصاص الدواء عن طريق الفم فسيكون توافر سوائل لمعة الأمعاء وتركيبها ذو أهمية كبيرة.

3.1 أحجام السوائل وحركيتها في المعدة والأمعاء

يعد توفر السوائل اللمعية في الجهاز الهضمي شرط أساسي لتحرر وامتصاص الأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم. بالإضافة إلى ذلك قد يحدد حجم السائل المتوفر لحل الدواء التركيز اللمعي، وفي حالة الأدوية ضعيفة الانحلال فهي كمية الدواء التي يمكن حلها في أجزاء معينة في الجهاز الهضمي البشري. لذلك من المهم معرفة حجم السوائل الموجودة في المعدة والأمعاء الدقيقة. إن وجود تدرج في التركيز بين تجويف الأمعاء والدم هو القوة الدافعة للامتصاص المنفعل للدواء. بالإضافة إلى ذلك قد تكون الناقلات المختلفة وإنزيمات استقلاب الدواء في الخلايا المعوية قابلة للإشباع، وبالتالي يمكن أن يكون للتغيرات الصغيرة في التركيز اللمعي تأثيرات دراماتيكية بسبب الحرائك الدوائية غير الخطية في حالة الأدوية ضعيفة الانحلال. إلى جانب التأثيرات المختلفة على التراكيز اللمعية فإن حجم محتوى المعدة له تأثيرات مهمة على عبور المستحضر، خاصة على زمن المكوث في المعدة.

لدراسات التكافؤ الحيوي والتوافر الحيوي يطلب فترة صيام بين عشية وضحاها لا تقل عن 8 ساعات (EMA) أو 10 ساعات (FDA) في الإرشادات التنظيمية. أظهرت دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)

التي أُجريت على متطوعين أصحاء أنه بعد هذا الصيام طوال الليل، توجد أحجام سوائل تبلغ حوالي 10-50 مل في المعدة (الجدول 1). تم الإبلاغ عن تباين واضح بين الأفراد لهذه القيم ويجب أن يؤخذ في الاعتبار حيث أن السائل المتبقي يحدد جزئياً شروط البدء الفيزيائية والكيميائية بعد تناول المستحضر عن طريق الفم.

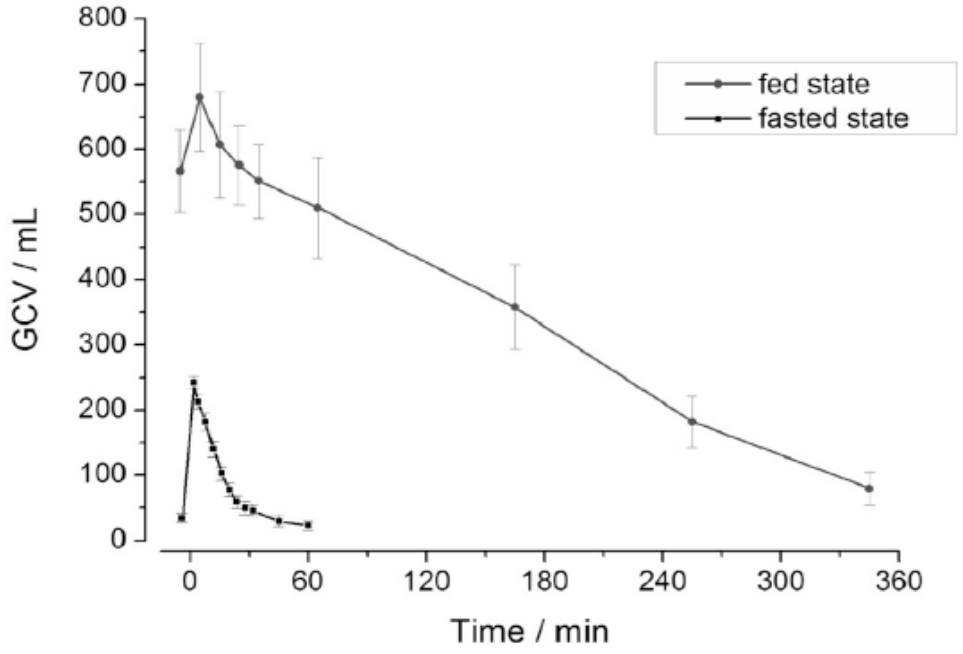
الجدول 1. حجم سوائل المعدة والأمعاء الدقيقة في ظروف مختلفة

	Gastric fluid volume		Small intestinal fluid volu
	Mean ± SD	Ref.	Mean ± SD
10 h overnight fast	35 ± 7 mL (n = 12)	[a]	43 ± 14 mL (n = 12)
	25 ± 18 mL (n = 120)	[b]	51 ± 33 mL (n = 24)
			105 ± 72 mL (n = 12)
			91 ± 68 mL (n = 16)
240 mL of water	242 ± 9 mL (n = 12)	[a]	Maximum of 92 ± 24 mL
	256 ± 36 mL (n = 8)	[b]	after 12 min (n = 12)
	292 ± 21 mL (n = 8)	[b]	Maximum of
	270 ± 20 mL (n = 6)	[c]	107 ± 69 mL after 15 min (n = 6)
FDA breakfast	580 ± 38 mL (n = 12)	[e]	n/a

على أية حال إن هذه الكميات المنخفضة من السوائل المتبقية بعد صيام طويل طوال الليل لا تمثل حجم السائل المتاح مبدئياً بعد تناول المستحضر. في التجارب السريرية عادةً ما يتم إعطاء مستحضر فموي مع كمية محددة من الماء، أي 150 مل على الأقل وفقاً لإرشادات EMA و240 مل وفقاً لتوجيهات إدارة الغذاء والدواء. يتم تلخيص حجوم السوائل المتاحة مبدئياً بعد تناول 240 مل من الماء في الجدول 1. نظراً لأسباب فنية تم جمع هذه القيم بشكل نموذجي بعد حوالي دقيقتين من تناول الماء. يُفرغ حجم الماء المعطى بسرعة في غضون 15-45 دقيقة في أغلب الأحيان بعد حرائك من الدرجة الأولى (الشكل 3).

نظراً لأن حجوم السوائل لها العديد من التأثيرات على التركيز اللمعي للدواء فمن المتوقع أيضاً أن تساهم بشكل كبير في حدوث تأثيرات الطعام على التوافر الحيوي للأدوية عن طريق الفم. كما ذكرنا سابقاً بالنسبة لدراسات التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي التي أجريت في ظل ظروف التغذية يتم عادةً تطبيق الوجبة القياسية عالية الدسم وعالية السعرات الحرارية من الـ FDA. يعد توحيد مكونات الوجبة أمراً ضرورياً

حيث من المعروف أن كثافة السعرات الحرارية والتأثيرات المحددة للمغذيات الكبيرة تؤثر على حجم محتوى المعدة. أظهرت استقصاءات MRI أنه في البداية بعد تناول الوجبة القياسية لـFDA، يبلغ حجم محتوى المعدة بعد الأكل 38±580 مل (ن= 12). توجد هذه الحجوم المرتفعة بشدة في المعدة لعدة ساعات (الشكل 3) حيث يتم إفراغ الكيموس الحراري caloric chyme عادةً بمعدل 2-4 كيلو كالوري/دقيقة. ينتج عن هذا معدل إفراغ معدي واضح يبلغ 0.3±1.7 مل/دقيقة. بالتالي حتى 6 ساعات بعد تناول المواد الغذائية عالية السعرات الحرارية والدسم لا يمكن افتراضه صيام. يدعم ذلك أيضاً بيانات عبور كبسولات القياس عن بُعد telemetric. بالتالي إن نصيحة التناول الشائعة بتناول الدواء بعد ساعتين من الوجبة لن تؤدي إلى تناول الدواء في حالة صيام إذا تم تناول وجبة أكبر. بالتالي قد تستمر التأثيرات الغذائية على التوافر الحيوي الفموي. أيضاً بعد تناول وجبة معتدلة (حوالي 400-500 سعرة حرارية مع الدسم التي تساهم في حوالي 150 كيلو كالوري) كما هو منصوص عليه في إرشادات الاتحاد الأوروبي فمن غير المحتمل أن تكون ظروف الصيام موجودة بعد ساعتين من تناول مثل هذه الوجبة.



الشكل 3. متوسط حجم محتوى المعدة (GCV ± SD) محدد عند 12 متطوع سليم على الفور قبل وبعد ما يصل إلى 360 دقيقة بعد تناول 240 مل من الماء في حالة الصيام ذات الصلة سريرياً وسيناريوهات حالة التغذية.

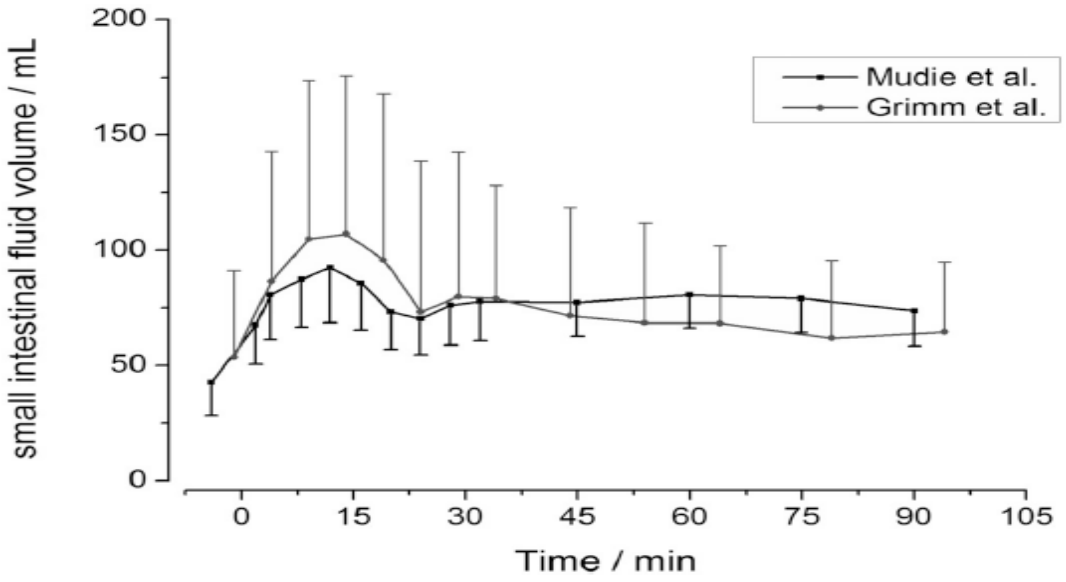
تم الإبلاغ عن بيانات أحجام المعدة بعد وجبات مختلفة حيث تكون أعلى من 1000 مل. بالتالي على الرغم من أن وجبة الإفطار القياسية لـ FDA تعتبر أسوأ سيناريو، يمكن أن توجد كميات سوائل أعلى في الحياة

الواقعية. على أية حال من أجل حل الدواء فإن لحجم السائل الحر أهمية كبيرة وسيكون هذا أقل بكثير من حجم محتويات المعدة بشكل عام. تجدر الإشارة إلى أن وجبة FDA المعيارية تتكون جزئياً من مواد صلبة. على الأرجح سيتم امتصاص جزء كبير من السوائل المائية بواسطة مكونات الطعام مثل الخبز المحمص. بالإضافة إلى ذلك تتكون وجبة FDA القياسية من كميات أكبر من الدسم. أبلغت دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي الحديثة عن قيم حوالي 9.5٪ (حجم/حجم) دسم لمحتوى المعدة بعد تناول وجبة FDA المعيارية. بالتالي لا يزال من غير الواضح مقدار السائل الحر المتوفر بالفعل لعمليات التفكك و/أو الانحلال. بسبب النشاط الإفرازي سيكون السائل المائي الحر موجود بشكل أساسي بالقرب من جدار المعدة. هذا الجانب وثيق الصلة للتوزع اللمعي للأدوية. إذا ترسب المستحضر في القاع أو غار، فمن غير المرجح أن يكون توزع الدواء متجانس في جميع أنحاء المعدة بسبب الطبيعة شديدة اللزوجة وغير المتجانسة لمحتوى المعدة بعد تناول الوجبات الصلبة. أظهرت عدة مجموعات أن محتوى المعدة غير متجانس إلى حد كبير بعد تناول وجبة صلبة، مع رواسب وطبقات واضحة من المواد الصلبة، الدسم والسوائل. لقد لوحظ أن كل من إفرازات المعدة ومكونات الدسم تتوضع فوق الكيموس اعتماداً على تكوين الوجبة وزمن التقييم. بالتالي فإن تجانس مكونات الوجبة التي يتم إجراؤها غالباً في عمليات المحاكاة المختبرية ينتج حالة اصطناعية فيما يتعلق بالكمية والخصائص الفيزيائية والكيميائية لمحتويات اللمعة. بالإضافة إلى حجم محتوى المعدة بعد تناول الوجبة يحتاج المرء أيضاً إلى النظر في حجم ومصير السائل الذي يتم تناوله بشكل مشترك أثناء تناول الدواء. كما ذكرنا سابقاً عادةً ما يتم تناول المستحضر مع 150 أو 240 مل من الماء في التجارب السريرية. بافتراض الامتزاج المثالي للكيموس مع الماء الذي يتم إعطاؤه بشكل مشترك فإن تناول الماء سيؤدي إلى حجم محتوى معدي يبلغ 679±80 مل. على أية حال فقد أظهرت البيانات الحديثة أن هذا يبدو غير صحيح بالنسبة لمعظم الوجبات الصلبة. لقد ثبت في دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي الحديثة أن الماء لا يمتزج جيداً مع الكيموس عالي اللزوجة والدسم في الوجبة القياسية. لذلك قد توجد كميات أكبر من السوائل المتوفرة بشكل حر فقط بعد تناول المستحضر بوقت قصير وعادةً فقط في المناطق القريبة من جدار المعدة. يمكن أن يكون لهذه الظاهرة عواقب معينة على إيتاء الدواء عن طريق الفم لأن تدفق المياه يمكن أن يسحب كمية معينة من الدواء من المعدة. بالتالي يصبح الدواء متوفراً

للامتصاص في الأمعاء الدقيقة بشكل أسرع بكثير مما يمكن أن يكون ممكناً في حالة الإفراغ الأبطأ للمعدة مع الكيموس.

بعد أن يتم إفراغ المستحضر نفسه، أو مبعثر أو محلول الدواء من المعدة، ستمثل حجوم الأمعاء الدقيقة وسط الانحلال وتحدد التراكيز الناتجة للدواء. حققت دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي الحديثة أحجام سوائل الأمعاء الدقيقة بعد صيام طوال الليل وبعد تناول السوائل والطعام.

كما يتضح من الجدول 1، بعد تناول مستحضر مع 240 مل من الماء، فإن حجم سائل الأمعاء الدقيقة المتوفر في حالة الصيام ليس مرتفعاً كحجم السائل المعطى. في المقابل يمكن مقارنتها إلى حد ما بأحجام السوائل المتبقية أو تكون أعلى قليلاً منها. يوضح الشكل 4 الزيادة في حجم سائل الأمعاء الدقيقة خلال الدقائق الأولى التي يتبعها انخفاض إلى متوسط قيم بين 70 مل و80 مل من 30 دقيقة بعد تناول.



الشكل 4. حجوم سوائل الأمعاء الدقيقة (المتوسط ± SD) بعد تناول 240 مل من الماء في حالة الصيام.

علاوة على ذلك يجب الأخذ في الاعتبار أن السوائل الموجودة في حجم الأمعاء الدقيقة غير متناسق حيث أن المناطق المختلفة في الأمعاء الدقيقة لا ترطب باستمرار. في الواقع عادةً ما يتم توزيع حجم السائل المعوي الصغير في عدة جيوب سائلة على طول الأمعاء الدقيقة. قبل إعطاء المستحضر مع الماء يوجد حوالي 8 ± 1 جيوب سائلة يبلغ متوسط حجم كل منها 4 ± 1 مل. بعد ذلك يزداد عدد الجيوب إلى حوالي 15 ± 1 جيوب سائلة بحجم حوالي 7 مل 12 دقيقة بعد الإعطاء. على الرغم من انخفاض عدد الجيوب بعد ذلك إلا أن

متوسط حجمها يبقى مرتفعاً. نظراً لأن معظم جيوب السائل صغيرة نوعاً ما، فإن المستحضرات الفموية تكون في معظم الأحيان إما ملامسة جزئياً للسوائل أو بدون أي ملامسة للسوائل أثناء العبور المعوي. على سبيل المثال أفاد Schiller أن حوالي 50٪ من المستحضرات المختبرة لا تتلامس أو تتلامس جزئياً مع السوائل المعوية بعد تناولها في حالة الصيام. بالتالي قد يتم المبالغة في تقدير الحجم المتاح لعمليات الانحلال في الأساليب الشائعة، حتى لو تمت محاكاة كمية فسيولوجية بين 50 و100 مل.

من المعتقد عموماً أن حجم السوائل المعوية الدقيقة المرتفعة في حالة التغذية يمكن أن تساهم في حدوث تأثيرات غذائية من خلال التأثير على التركيز اللمعي وكذلك مساحة سطح الأمعاء المتاحة لامتصاص الدواء. على الرغم من أن هذه النظرية تبدو واضحة إلا أنه ليس من الواضح ما إذا كانت أحجام سوائل الأمعاء الدقيقة مرتفعة بالفعل بعد تناول الطعام. أبلغ Schiller عن انخفاض حجم سائل الأمعاء الدقيقة بعد 1 ساعة من تناول وجبة معيارية. على أية حال إن تحديد حجم السوائل في الأمعاء الدقيقة يمكن أن يتأثر بشدة بإجراء التصوير. في عمليات تصوير T2-weighted MRI والتي تستخدم عادة لهذا الغرض، توفر المياه المتنقلة بحرية فقط كثافة إشارة عالية. على أية حال إن الأمعاء الدقيقة مملوءة بشكل أساسي بالكيموس والذي يكون له شدة إشارة أقل. لذلك لا يتم التقاط المحتويات اللمعية ذات كثافة الإشارة الأقل من عتبة القياس الكمي لتسلسلات التصوير بالرنين المغناطيسي بشكل كامل. يؤدي هذا إلى التقليل من حجم السائل الكلي الموجود في الأمعاء الدقيقة. على أية حال على الرغم من أن المحتوى المائي للكيموس أقل حركة، مرتبط أو محجوز في مصفوفة الطعام، فقد يبقى متوفر لعمليات الانحلال. يجب أن يوضع هذا في الاعتبار عند تفسير هذه البيانات كما تم تناوله في مقال حديث يسمى الحجم المقدر "محتوى ماء الأمعاء الدقيقة الظاهر". علاوة على ذلك يجب أن يؤخذ في الاعتبار أن حجم السائل الظاهر يتم توزيعه ديناميكياً في جميع أنحاء تجويف الأمعاء الدقيقة بالكامل وأن امتصاص وإفراز الماء عمليات ديناميكية للغاية. يؤدي هذا إلى تدفق صافٍ محدد للمياه عبر جدار الأمعاء. بالتالي فإن السوائل الحرة الموجودة في تجويف الأمعاء الدقيقة لا تنشأ بالضرورة من تناول السوائل ولكن يمكن أن تنتج أيضاً عن إفرازات الأمعاء. يبدو أن التأثير المباشر لهذا التدفق على امتصاص الدواء لدى البشر ضئيل، على الرغم من أن التدفق نفسه وبالتالي حجم السائل المعوي يعتمد بالفعل على العديد من المكونات الموجودة مع الطعام (مثل الصوديوم أو الكربوهيدرات).

نظراً للشكل المعقد والإشارة غير المتجانسة الناشئة عن الوجبات المختلطة/الصلبة مثل الوجبة القياسية لFDA مع معظم تقنيات التصوير، لا تتوفر حالياً بيانات عن أحجام السوائل المعوية الدقيقة المقابلة بعد الأكل لوجبة الإفطار المعيارية لFDA ويتوفر عدد قليل جداً من البيانات عن وجبات أخرى. بالنسبة لوجبة (نصف) صلبة من الأرز بالحليب مع النخالة، تتميز التغيرات بعد الأكل في محتوى ماء الامعاء الدقيقة بانخفاض فوري في الحجم متبوعاً بزيادة بطيئة في ملء الأمعاء الدقيقة. كما تم الإبلاغ عن زيادة في محتوى الماء المعوي الدقيق للوجبات التي تتكون من الخس أو الراوند. على الجانب الآخر يمكن لمكونات غذائية محددة أيضاً أن تقلل من المياه المتوفرة بشكل حر كما هو موضح لخبز الوجبة الكاملة. تمت دراسة تأثير السوائل مختلفة السعرات الحرارية على الحجم الوسطي للمعي الدقيق من قبل مجموعات بحثية مختلفة. من المثير للاهتمام أن وجود الغلوكوز عادة ما يقلل من كمية السوائل المتوفرة، بينما ثبت أن الدسم تزيد بشكل كبير من كمية السوائل في الأمعاء الدقيقة. أظهرت دراسات أخرى أن عصير الجريب فروت أو المشروبات التي تحتوي على الفركتوز يمكن أن تزيد حجم سائل الأمعاء الدقيقة بشكل كبير. بالتالي إن تأثير عصير الجريب فروت على الحرائك الدوائية للدواء الذي يتم تناوله عن طريق الفم لا ينتج بالضرورة عن تفاعلات محددة مع ناقلات الامتصاص والتدفق أو إنزيمات الاستقلاب، ولكن يمكن أيضاً أن يكون ناتجاً عن الظروف اللمعية المتغيرة.

بعد العبور المعوي يمكن أن تكون أحجام القولون ذات صلة أيضاً إذا كان من الممكن حدوث امتصاص دوائي ذي مغزى في الكولون أو إذا تم تطبيق تركيبات مستهدفة للكولون. بشكل عام يكون العبور الكولوني أطول بكثير، وبالتالي يكون من الصعب تحديد ما إذا كانت تأثيرات الطعام ناتجة عن تناول الطعام مع منتج الدواء، أو عن تناول الطعام الذي حدث قبل ساعات من تناول المستحضر. فيما يتعلق بأزمنة عبور مكونات الطعام والكيموس وكذلك المستحضرات، قد يواجه المنتج الدوائي داخل الكولون بيئة تحددها أيضاً الوجبات التي تم تناولها قبل تناول المنتج الدوائي بوقت طويل. يجب أن يؤخذ في الاعتبار أن فكرة "القولون الصائم" مصطنعة للغاية ولا يمكن تحقيقها إلا باستخدام المسهلات. في المقابل خلال الدراسات السريرية يكون البروتوكول الغذائي موحد بدرجة عالية، وبالتالي فإن الصيغة التي يتم تناولها عن طريق الفم والتي تدخل القولون سواء كانت سليمة أو بشكل API مبعثر، ستواجه في الغالب "الكولون غير

الصائم". يجب أن يبدأ توحيد نظام تغذية الأشخاص بشكل مثالي قبل أيام من إعطاء الدواء في دراسة سريرية.

يمكن أن يصل حجم محتويات الكولون إلى 1 لتر، لكن هذه الكميات الكبيرة تتكون أساسًاً من بقايا الطعام، الخلايا البشرية والبكتيرية بالإضافة إلى بقايا الخلايا. بسبب اللزوجة العالية والكمية المحدودة من السوائل الحرة، لا يتوفر هذا الحجم عادةً لعمليات الانحلال. فيما يتعلق بالسائل المائي الحر الذي له أهمية أكبر للإيتاء الفموي للأدوية، يمكن ملاحظة أن الأحجام منخفضة عادةً وأن السوائل يتم توزيعها في جيوب سائلة غير منتظمة موجودة بشكل رئيسي في الجزء القريب من الكولون. تم الإبلاغ عن كمية متغيرة جداً من حجم السائل الحر 13 ± 12 مل (ن = 12) بمدى يتراوح من 1 إلى 44 مل داخل هذه الجيوب لكامل الكولون. لاحظت دراسة أخرى للتصوير بالرنين المغناطيسي قيمًا مماثلة من 0-49 مل من السوائل الحرة المتاحة موزعة على 11 ± 5 جيوب سائلة في القولون بأكمله. على الرغم من أنه يمكن أن يكون هناك تأثير طويل الأمد للعديد من مكونات الطعام على ملء الكولون، إلا أنه بسبب الفصل المكاني، فإن التأثيرات السريعة والمباشرة لتناول الطعام على المستحضر الموجود بالفعل في الكولون أقل احتمالا.

في الختام من المحتمل أن يلعب الحجم المتغير للسوائل اللمعية خاصة في المعدة والأمعاء الدقيقة بالإضافة إلى حركتها دور رئيسي في حدوث التأثيرات الغذائية. على وجه الخصوص تعتبر حتى التغييرات المعزولة في إفراغ السوائل والمعدة من العوامل التي قد تؤدي إلى تغيير tmax أو Cmax أو القمم المتعددة دون تغيير التوافر الحيوي بالضرورة.

3.2 حركية المعدة والأمعاء، الإفراغ المعدي والعبور المعوي

يؤدي تناول الطعام إلى زيادة الحركة التي تختلف في كل جزء من أجزاء الجهاز الهضمي ومن المتوقع أن تؤثر هذه الاستجابة الحركية على انحلال وامتصاص الدواء.

من الناحية التشريحية تنقسم المعدة إلى قاع، جسم وتجويف (غار)، ولكن عندما يتعلق الأمر بالوظيفة الحركية يمكن التمييز بين جزأين: المعدة القريبة proximal التي تتكون من قاع والجزء القريب من الجسم، والمعدة البعيدة distal التي تتكون من الجزء البعيد من الجسم والغار. تتميز حركة المعدة القريبة بحالة تقلص ثابتة للعضلة الملساء، في حين أن المعدة البعيدة تولد تقلصات طورية. خلال مرحلة ما بين الهضم

تكون توتر عضلات المعدة القريبة عالية. على أية حال إن المعدة البعيدة تعمل في نمط حركي متكرر يُعرف باسم المركب الحركي المهاجر (MMC). يدخل هذا المركب المعدة وغالبية الأمعاء الدقيقة (ولكن ليس الأمعاء الدقيقة البعيدة) بثلاث مراحل:

المرحلة الأولى مرحلة هادئة بدون تقلصات؛ المرحلة الثانية مع تقلصات عشوائية؛ المرحلة الثالثة مع بداية مفاجئة لتقلصات متكررة تنتهي أيضاً بشكل مفاجئ. يمكن أن تبدأ المرحلة الثالثة في المعدة أو في الأمعاء الدقيقة القريبة وتهاجر نحو الدقاق البعيد. يُعرَّف نشاط المرحلة الثالثة الغاري بأنه حدوث تقلصات منتظمة لمدة دقيقتين على الأقل بتواتر 2-3 تقلصات في الدقيقة متزامنة مع أو قبل نشاط المرحلة الثالثة في الاثني عشر القريب. تكون تقلصات المرحلة الثالثة في الاثني عشر بتواتر 11-12 تقلص في الدقيقة وتستمر لمدة 3 دقائق على الأقل. مدة الدورة حوالي 130 دقيقة وتتداخل التغذية مع المعقد. تبلغ مساهمة كل مرحلة في طول الدورة في الغار 55٪ للمرحلة الأولى، 41٪ للمرحلة الثانية و4٪ للمرحلة الثالثة. يتقلب الـ pH في المعدة خلال MMC، حيث يكون pH الغار أقل (أكثر حمضية) قبل بدء تقلصات المرحلة الثالثة مباشرة، وأعلى في بداية المرحلة الأولى. يرجع هذا التغيير في pH إلى زيادة في إفراز الحمض والبيبسين التي تصاحب المرحلة الثالثة من MMC، ارتجاع البيكربونات، الخالي من الصفراء من الاثني عشر. يزداد إفراز الأمعاء والبنكرياس للماء، البيكربونات وإنزيمات البنكرياس خلال المرحلة الثالثة من تقلصات الأمعاء الدقيقة. تمت الإشارة إلى النشاط الإفرازي المتكامل الذي يحدث بالتوازي مع مراحل الحركة على أنه المكون الإفرازي لـ MMC.

بمجرد تناول الطعام تتغير حركة المعدة. تسترخي المعدة القريبة لاستيعاب الطعام الوارد، ثم يدفع الانقباض المقوي للمعدة القريبة الطعام بعيداً، بينما تمزج المعدة البعيدة وتطحن الطعام عن طريق تقلصات قوية ومنتظمة. يتعرض الاثني عشر للمغذيات في وقت مبكر بعد تناول الطعام، مما يؤدي إلى تنشيط العديد من آليات التلقيم الراجع-الكاذبة للإثني عشر-المعدة، بوساطة المنعكس المبهمي vago-vagal والإشارات الهرمونية (GLP-1، PYY وCCK من بين أمور أخرى). يتمثل دور هذا التلقيم الراجع في تأخير وصول محتويات المعدة الحمضية، المفرطة الحلولية أو الغنية بالسعرات الحرارية إلى الاثني عشر عن طريق تثبيط التوتر المعدي القريب، والتقلصات الطورية المعدية وعن طريق تحفيز إغلاق البواب.

لقد ثبت أن الاتساق البدني، محتوى الدسم والحمل من السعرات الحرارية للوجبة تلعب دور مهم في تنظيم الاستجابة الحركية للمعدة. بشكل عام تفرغ السوائل منخفضة سعرات حرارية منخفضة تحت تدرج الضغط الناتج عن توتر القاع والتأثير الحركي الصغيرة للمعدة البعيدة بطريقة أسية. تفرغ السوائل عالية السعرات أو المواد الصلبة المجانسة بشكل خطي تقريباً تحت التدرج الضغطي من القاع والحركة المنسقة للبواب والاثني عشر. يتطلب الطعام القابل للهضم ذي الاتساق الأكثر صلابة عملية سحق حتى يتم تقليل حجم الجسيمات. أشارت البيانات التاريخية إلى أن حجم الجسيمات يجب أن يكون في حدود 2 مم، لكن اظهرت الدراسات الحديثة التي أجريت باستخدام واسمات غير قابلة للهضم أن تفريغ المعدة لمكعبات قطرها 4.2 مم كان مشابهاً لإفراغ الواسمات الأصغر. يتم إفراغ الطعام المصغر بشكل خطي من المعدة بمعدل مماثل لتلك الموجودة في الوجبة الصلبة المتجانسة. يتضمن السحن إنشاء قوى قص سائلة حيث يتم دفع المواد الصلبة والسوائل بشكل متكرر ضد بوابة مغلقة. قد يفسر الوقت الذي تستغرقه المعدة لتصغير الجزيئات مرحلة التأخر التي لوحظت قبل أن يبدأ التفريغ. بالتالي يحدث إفراغ المعدة في فترتين: فترة التأخر وبعد التأخر الخطيتين. عادة ما يتم إفراغ المواد الصلبة غير القابلة للهضم من المعدة باستخدام MMC. اعتماداً على الاتساق الجسدي، محتوى الدسم، والحمل من السعرات الحرارية للوجبة، يمكن أن يصل زمن بقاء المواد الصلبة غير القابلة للهضم في المعدة إلى عدة ساعات. ينطبق الشيء نفسه على الصيغ غير المتفتتة مثل الملبسات المعوية أو المضغوطات القالبية. لا يتم إفراغها بواسطة نمط الحركة المغذي ولا يمكن إفراغها إلا إذا عاد MMC. يعتمد زمن البقاء المعدي للتركيبات غير المتفتتة بشكل عام على حالة الأكل وتوقيت الجرعات بالإضافة إلى خصائص التركيبة. تم الإبلاغ عن تفريغ المعدة للمضغوطات الموسومة شعاعياً غير المتفتتة بشكل أسرع في الصيام (37 دقيقة) مقارنة بحالة التغذية (149 دقيقة). تلعب حركة المعدة أيضاً دور مهم في الأداء في الجسم الحي للصيغ معدلة التحرر (MR). من المعروف أنه خلال عبور المعدة يمكن أن تنشأ قوى قص عالية تصل إلى 500 ملي بار وتتسبب في إغراق الجرعة. تم عرض هذا التأثير بشكل جيد للعديد من مضغوطات الهيدروجيل بواسطة Garbacz. في دراسة حديثة لرصد واسم مغناطيسي أظهر Jain أن معدل تآكل مضغوطات قالب الهيدروجيل يختلف بين الإعطاء في حالة الصيام وحالة التغذية بسبب الأنماط المختلفة للحركة. تسببت الحركة المستمرة في المعدة المغذاة في تآكل أسرع. تم وصف فقدان خصائص التحرر المعدلة بعد إعطاء منتج MR غير متحلل في حالة التغذية في

العديد من الدراسات على أنه السبب الأكثر ترجيحاً للتغيرات الملحوظة في مستويات البلازما مقارنة بحالة الصيام.

في المقابل بحث عدد قليل من الدراسات فقط في الدور المحتمل للاستجابة الحركية للأمعاء في التأثير على انحلال الدواء وامتصاص منتجات التحرر الفوري (IR). يتم إفراغ المستحضرات الفموية التي تتفكك في المعدة مع محتويات المعدة، لكن يعتمد معدل الإفراغ على توزع الدواء داخل المعدة. تتأثر هذه العملية أيضاً بحركة المعدة. يُفترض عموماً أن المزج ضعيف في الجزء القريب بينما يكون أكثر فعالية في الجزء البعيد. أظهرت الدراسات التي أجريت باستخدام مضغوطة مطولة التحرر موسومة مغناطيسياً أن زيادة ذروة تراكيز البلازما للدواء بعد تناول الطعام كانت ناتجة بشكل أساسي عن المزج السيئ في الجزء القريب من المعدة. بالتالي فإن سلوك الترسيب الأولي للمستحضر سيؤثر على معدل إيتاء الدواء إلى الأمعاء الدقيقة. اقترحت الدراسات الحديثة التي تم فيها تطبيق قياس الضغط البوابي-الاثني عشري عالي الدقة جنباً إلى جنب مع شفط المحتويات وأخذ عينات الدم أن مرحلة MMC يبدو أنها تؤثر على كل من امتصاص الدواء وانحلاله. أظهر تقييم تراكيز الدواء المقاسة في مناطق مختلفة من المعدة باستخدام التقنية الراسخة لأخذ العينات داخل اللمعة اتجاه واضح نحو مزج أفضل للدواء الذي يتم تناوله فموياً مع محتويات المعدة عند تناوله في حالة وجود تقلصات في المعدة. ينتج عن هذا توزع أكثر تجانس للدواء في جميع أنحاء المعدة مقارنة بالجرعات في حالة عدم وجود تقلصات في المعدة. بالإضافة إلى ذلك أظهر Hens في دراسة أخرى أن Cmax يبدو أنه أعلى إذا كان زمن تقلص المرحلة الثالثة أقصر.

في المقابل لا تزال حركة الأمعاء الدقيقة بعد الأكل غير مفهومة جيداً. لقد ثبت بالفعل أن الوجبات تسبب تقلصات مختلفة وفقاً للانحلال واللزوجة، ولكن لم يتم الإبلاغ عن تأثير واضح لتكوين المغذيات. يستغرق العبور الطبيعي للأمعاء الدقيقة ما يصل إلى 5 ساعات. أظهرت دراسة حديثة أن زمن عبور الأمعاء الدقيقة للمضغوطات غير المتفتتة التي تحمل واسمات مشعة كان متشابهاً في حالة الصيام والتغذية (204 مقابل 210 دقيقة). هذا الظرف ليس مفاجئاً لأن المستحضرات تم إفراغها على الأرجح في الأمعاء الدقيقة الصائمة بواسطة MMC. يمكن ملاحظة نمطين مختلفين عند تناول نفس المضغوطات بعد الوجبة الأولى ولكن قبل 45 دقيقة من الوجبة الثانية. كان لدى بعض الأشخاص عبور معوي مسرع (100 دقيقة)، في حين أظهر بعض الأشخاص الآخرين عبور معوي مشابه لحالة التغذية (185 دقيقة). كان هذا الاختلاف

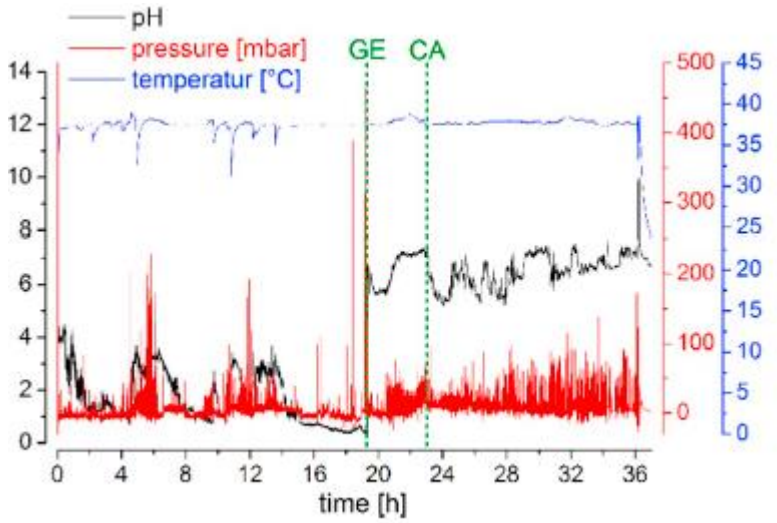
نتيجة نقاط زمنية مختلفة لتفريغ المعدة. إذا تم إفراغ المضغوطة قبل الوجبة التالية، فإن الطعام الوارد يدفع المضغوطة عبر الأمعاء الدقيقة مما يؤدي إلى نقل أسرع. إذا تم الاحتفاظ بالمضغوطة حتى تناول الوجبة التالية، فلا يمكن إفراغها بواسطة نمط حركية التغذية ويتم إفراغها بواسطة MMC بعد عودة المعدة إلى حالة الصيام. حتى لو لم يتم تقييم امتصاص الدواء في هذه الدراسة، فقد توقع المؤلفون أنه بالنسبة للأدوية ذات نافذة امتصاص صغيرة في الأمعاء الدقيقة وأنظمة التحرر المعدلة (MR)، فإن زمن تناول الطعام بعد الجرعات قد يكون حاسم.

أظهرت النتائج الحديثة التي تطبق قياس الضغط عالي الدقة أن حركة الكولون يتم تمثيلها بشكل أساسي من خلال الانقباضات غير المنتشرة (المتزامنة) والفعالية الرجعية وكلا النشاطين زاد بعد الوجبة بفترة وجيزة. لهذه الأنماط الحركية الكولونية دور في إعاقة وصول محتوى الكولون إلى المستقيم وتفضيل الملء الرجعي للكولون المستعرض والصاعد حيث تبدأ التقلصات المنتشرة بشكل طبيعي. تمثل التقلصات المنتشرة كتقلصات الانتشار عالية السعة المرتبطة بحركات محتوى الكولون الصلب أقلية من حركة القولون وعادة ما تكون أكثر تكرارا بعد حوالي ساعة إلى ساعتين بعد الوجبة وعند الاستيقاظ. ربما يرجع السبب في ذلك إلى حقيقة أنه في هذه اللحظات من اليوم أن وصول المحتوى المتراكم في الأمعاء الدقيقة البعيدة أثناء الليل وأثناء فترات ما بين الهضم يحدد انتفاخ الكولون الصاعد والمستعرض الذي يحفز فعالية الانتشار. يفسر انتشار الفعالية غير الانتشارية حقيقة أن زمن العبور الكولوني الطبيعي أبطأ (حوالي 35 ساعة) عند مقارنته بالأمعاء الدقيقة. يسمح هذا للكولون بأداء وظائف الامتصاص، التخمير والخزن. تكون استجابة حركة الكولون للطعام أبطأ في البداية ولكنها تطول أكثر مع الوجبة الدسمة مقارنة بوجبة الكربوهيدرات. يحفز تناول الدسم بشكل أساسي حركية الكولون غير الدافعة. تمنع الكربوهيدرات غير القابلة للامتصاص امتصاص الماء في الكولون وتحفز عبور الكولون.

3.3 قيم الـ pH اللمعية

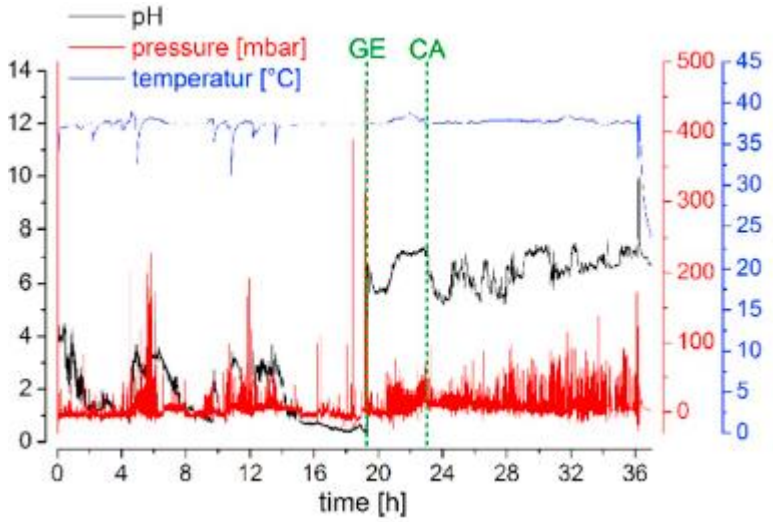
نظراً للعدد المتزايد من الأدوية ضعيفة الانحلال في الماء، أصبحت مشكلات الانحلال ذات أهمية متزايدة في الإيتاء الفموي للأدوية. في هذا الصدد يعد الـ pH اللمعي أحد أهم العوامل لأن العديد من الأدوية قابلة للتأين عند pH معينة أعلى أو أقل. عادةً ما يسهل التأين الكبير للدواء المنحل عملية انحلال الدواء. لذلك

يمكن ترجمة التغييرات في قيم pH اللمعية مباشرة إلى تغيرات في انحلالية الدواء وربما إلى التوافر الحيوي الفموي المتغير. يغير تناول الطعام أو المشروبات الظروف اللمعية في المعدة والأمعاء الدقيقة. تكون نماذج pH الناتجة في هذه الأجزاء من الجهاز الهضمي البشري شديدة الديناميكية ونتيجة للتفاعل المعقد بين كمية وخصائص المحتويات المبتلعة، إفرازات الفم والمعدة، الهضم، الامتصاص، ونقل المواد على طول الجهاز الهضمي. يتم في الشكل 5 توضيح ملف قيم pH اللمعية النموذجية التي تم قياسها بعد إعطاء كبسولة ®SmartPill التيليمترية في حالة التغذية.



الشكل 5. تم الحصول على ملفات الـ pH اللمعية (أسود)، الضغط (أحمر) ودرجة الحرارة (الأزرق) بمرور الوقت بعد إعطاء كبسولة قياس الحركة عن بُعد (التيليمترية) في حالة التغذية حسب الموضوع 9 (GE - تفريغ المعدة، CA - الوصول للكولون).

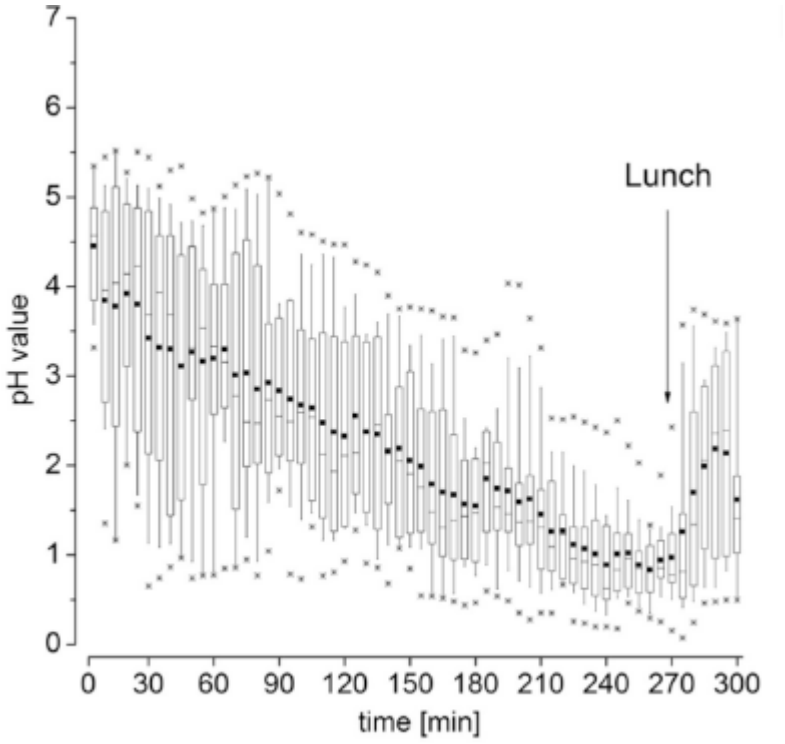
يوضح هذا الرسم البياني أن معدة الإنسان تتميز عادة بظروف حمضية، بينما في الأمعاء الدقيقة تكون قيم pH بين 6-8. تكون قيم pH المعدية المقاسة مباشرة بعد إعطاء SmartPill تحت ظروف التغذية حول pH:4 وبعد ذلك ينخفض الـ pH اللمعي إلى 1، وهو ما يعادل تقريباً قيمة الـ pH لإفرازات المعدة. يتم تمديد محتويات المعدة بشكل كبير عن طريق إفرازات الفم والمعدة. يوضح الشكل 6 إعادة تحميض المعدة.



الشكل 5. تم الحصول على ملفات الـ pH اللمعية (أسود)، الضغط (أحمر) ودرجة الحرارة (الأزرق) بمرور الوقت بعد إعطاء كبسولة قياس الحركة عن بُعد (التيليمترية) في حالة التغذية حسب الموضوع 9 (GE - تفريغ المعدة، CA - الوصول للكولون).

من خلال مقارنة مجال قيم pH المقاسة في حالة التغذية مع مجال قيم pH التي يتم قياسها في حالة الصيام، فمن الواضح أن قيم pH لحالة الصيام تغطي مجال متشابه. إن زمن العبور عبر المعدة المغذاة يكون أطول بشكل ملحوظ وبالتالي يتوفر المزيد من الزمن لحل الدواء. علاوة على ذلك يتم إفراغ المحتويات باستمرار في الأمعاء الدقيقة. بشرط أن يكون الامتصاص أسرع من الترسيب أو أن بعض البنى الميذيلية تحل الدواء، فإن إعطاء دواء قلوي ضعيف بعد تناول الطعام يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات غذائية إيجابية (زيادة التوافر الحيوي الفموي). من المثير للاهتمام أن العديد من الأدوية القلوية الضعيفة (مثل إيتراكونازول، إرلوتينيب)، التي من المتوقع أن يكون الـ pH المعدي هو السبب الرئيسي لتأثير غذائي إيجابي، تعاني من انخفاض التوافر الحيوي الفموي إذا تم تناول الدواء بشكل مشترك مع عوامل تقلل الحموضة. على سبيل المثال يتأثر الإيتراكونازول (pKa = 3.7) بالغذاء بشكل إيجابي، لكن تناول الدواء مع الأوميبرازول يؤدي إلى انخفاض AUC0-24 بنسبة 64٪. كما لوحظت تأثيرات مماثلة للعديد من الأدوية الفموية المضادة للسرطان (مثل erlotinib أو pazopanib). على أية حال إذا كان الترسيب أسرع بكثير من الامتصاص، فإن تغير الـ pH في الأمعاء الدقيقة والناجم عن إفراز البيكربونات يؤدي إلى ترسيب الدواء. بالتالي سيتم التحايل على جميع الفوائد من حيث الانحلالية الناتجة عن التلامس المطول مع المحتويات الحمضية في المعدة. من حيث التراكيز اللمعية للأدوية يجب أيضاً مراعاة تأثير مكونات الطعام ومنتجات الهضم على تركيب الوقاء

اللمعي في المعدة، الأمعاء العلوية والكولون القريب. لقد تبين في التجارب في الزجاج أن أنواع الوقاء يمكن أن تؤثر على تحرر الدواء وكذلك ترسيب الدواء في الأمعاء الدقيقة.

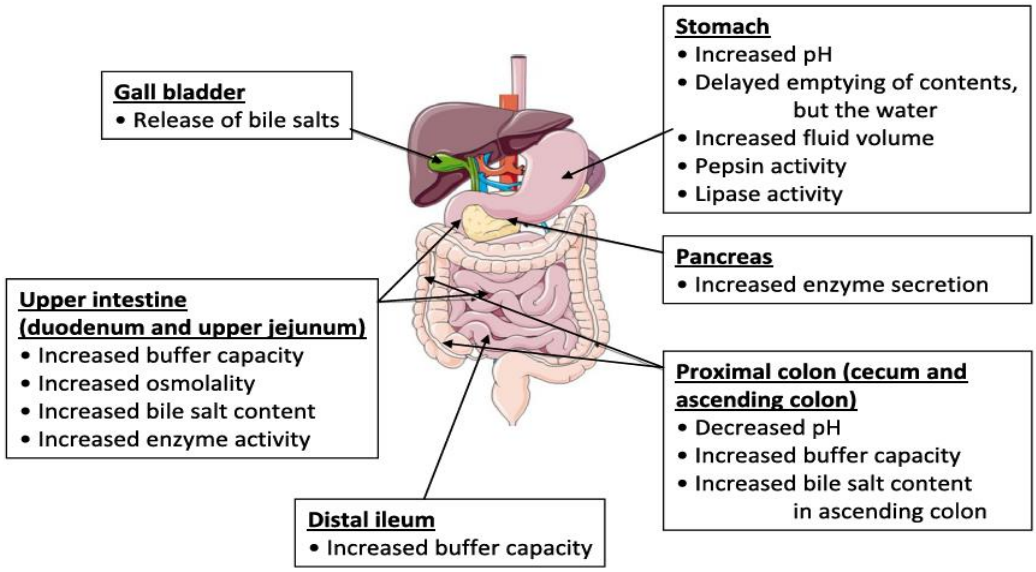


الشكل 6. إعادة تحميض المعدة على مدى 5 ساعات بعد تناول وجبة الإفطار المعيارية لFDA. يمثل كل مربع فاصل 5 دقائق.

كما يتضح من الشكل 5، تزداد قيم الpH اللمعية في الأمعاء الدقيقة من 6-7 في الأجزاء القريبة إلى 7-8 في الأجزاء البعيدة. أظهرت العديد من الدراسات أن تناول الطعام يمكن أن يسبب تغيرات طفيفة في قيمة الpH المعوي. يمكن أن تكون قيمة الـ pH اللمعية في الأمعاء الدقيقة القريبة مباشرة بعد تناول الطعام حوالي وحدة pH واحدة أقل مما كانت عليه في حالة الصيام، والتي يمكن تفسيرها من خلال إفراغ المحتويات الحمضية المخزنة في الاثني عشر. بالتالي فإن الأدوية التي لها قيمة pKa حوالي 5-7 قد تتأثر بهذا التغيير اللمعي في درجة الحموضة، ولكن لم يتم إظهار أهمية هذا التأثير من حيث تداخلات دواء-غذاء حتى الآن. إن قيم الـ pH في الكولون متغيرة للغاية ويبدو أنها لا تتأثر بشكل مباشر بتناول الطعام. لذلك لم تتم مناقشتها في هذه المرحلة. إن تناول الطعام يؤدي إلى رد الفعل المعدي الذي يمكن أن يسبب تغيرات في درجة الحموضة في الكولون الصاعد.

3.4 الجوانب الفيزيائية والكيميائية للوسط اللمعي

يولد تناول الوجبة استجابات فزيولوجية تؤدي إلى تغييرات مختلفة فيما يتعلق بالخصائص الفيزيائية والكيميائية لمحتويات اللمعة (الشكل 7) والتي يمكن أن تؤثر على أداء الصيغة داخل اللمعة. من المهم ملاحظة أن التغييرات في المعدة والأمعاء العلوية (الاثني عشر والصائم القريب) تم التحقيق فيها بشكل رئيسي حتى الآن بعد تناول الوجبات السائلة.



الشكل 7. الاستجابات الفزيولوجية الرئيسية والتغيرات في الخصائص الفيزيائية والكيميائية اللمعية بعد تناول الوجبة. تشير البيانات الموجودة في الدقاق البعيد والقولون القريب إلى حوالي 5 دقائق بعد تناول الوجبة.

تكون استطاعة الوقاء (على وجه التحديد مقاومة المحتوى لزيادة قيم pH داخل المعدة) والأسمولية في المعدة أعلى في حالة التغذية. بسبب زيادة حجم محتويات المعدة في حالة التغذية تكون مستويات البيبسين أعلى قليلاً فقط ومستويات الليباز المعدي أقل في حالة التغذية. على أية حال يظهر كلاهما فعالية متزايدة بسبب قيم الـ pH الأكثر ملاءمة. يمكن أن تؤدي الخصائص الفيزيائية والكيميائية المتغيرة لمحتويات المعدة في حالة التغذية إلى تأخر تفكك المنتجات آنية التحرر. تم الإبلاغ عن تأخيرات ناتجة عن الوجبات في تفكك المضغوطات والكبسولة باستخدام تقنيات التصوير الومضاني. تم التكهن أن تشكل غشاء من مكونات الطعام المترسبة وخاصة البروتينات حول المضغوطة والذي يؤدي إلى إبطاء اختراق الماء ومنع التفكك الفعال للمضغوطة واللزوجة الناتجة عن الوجبة كأسباب محتملة استناداً إلى بيانات مخبرية.

فيما يتعلق باللزوجة داخل اللمعة، تم الإبلاغ فقط عن قيم محتويات المعدة الصائمة. يعتبر العدد المحدود لدراسات الشفط البشري التي أجريت بعد تناول الوجبات الصلبة وصعوبة تحديد قيم اللزوجة للسوائل غير النيوتونية في بيئة شديدة التغير سببين محتملين. تشير البيانات المنشورة إلى أن قيم لزوجة الإدخال برتبة 2000 مللي باسكال (100 ثانية$^{-1}$) تؤدي إلى تغييرات مهمة سريرياً في مستويات البلازما للمركبات شديدة النفاذية. تجدر الإشارة إلى أنه تم جمع البيانات ذات الصلة عن طريق استخدام عامل مزيج للزوجة غير قابل للهضم وغير ممتص (هيدروكسي بروبيل ميتيل سلولوز، HPMC). الوجبة التي تُستخدم عادةً في دراسات امتصاص الدواء عن طريق الفم لها لزوجة إدخال أقل بكثير، حوالي 430 مللي باسكال (100 ثانية$^{-1}$). علاوة على ذلك تشير بيانات الكلاب إلى أنه بعد تناول تشيز برغر ماكدونالدز مع البطاطا المقلية و300 مل من الماء (اللزوجة 1310 ± 940 ملي باسكال عند 100 ثانية$^{-1}$)، تصبح اللزوجة في منتصف الأمعاء الدقيقة للكلاب 30 ± 50 ميغا باسكال (تحدد عند 100 ثانية$^{-1}$ لكل 3 كلاب، 2-3 إعطاءات لكل كلب)، كانت اللزوجة حوالي 1 ميغا باسكال في كلبين من الكلاب الثلاثة أي مماثلة لتلك للماء. هناك حاجة إلى مزيد من البيانات لتأكيد ما إذا كانت اللزوجة اللمعية معيار هام يجب مراعاتها عند تقييم انحلال الدواء ونقله في محتويات الأمعاء الدقيقة في حالة التغذية.

تكون استطاعة الوقاء في الأمعاء العلوية (الاثني عشر والصائم العلوي) (على وجه التحديد مقاومة المحتويات في خفض pH) في حالة التغذية أكثر من الضعف مقارنة باستطاعة الوقاء في حالة الصيام. على عكس حالة الصيام تكون محتويات الاثني عشر في حالة التغذية مفرطة الحلوية في معظم الحالات. لوحظ زيادة في إفراز الفوسفوليباز A2 بمقدار 5 أضعاف وزيادة إفراز البنكرياس لليباز بمقدار 5 أضعاف في حالة التغذية. تتباين تراكيز الأملاح الصفراوية والفوسفوليبيدات بدرجة كبيرة، ومع ذلك تكون في المتوسط أكبر منها في حالة الصيام. تبقى نسبة ملح الصفراء/الفوسفوليبيد ثابتة إلى حد ما (حوالي 3.4)، وهي أقل بكثير من تلك الموجودة في حالة الصيام (حوالي 11.5). تميل التغييرات في مستويات الكوليسترول اللمعي إلى أن تؤثر على تلك الموجودة في الأملاح الصفراوية والفوسفوليبيد والتي تتواجد معها في بنية الهيكل الميذيلي الممتزج. اعتماداً على حجم الجسيمات المنحلة ودرجة حب الدواء للدسم يمكن أن تؤثر التغييرات في تكوين الأنواع الغروية والتراكيز في اللمعة والناجمة عن تناول الطعام على تحرر الدواء وانحلاله عن طريق تقليل

التوتر السطحي وتسهيل الترطيب وعن طريق إحداث تأثيرات الحل. بالنسبة للأدوية التي يتم تصنيفها على أنها ضعيفة الانحلال، وذات نفاذية عالية وفقاً لنظام تصنيف المستحضرات الصيدلانية الحيوية (أدوية BCS من الفئة الثانية)، فإن زيادة وجود عوامل مساعدة على الحل في تجويف GI العلوي بعد تناول الوجبة يعزز عموماً انحلال الجرعة. على أية حال قد يكون انخفاض الانتشار المحتمل للأنواع الحالة الغروانية تأثير سلبي على عملية الامتصاص. بالنسبة لأدوية الفئة الرابعة من BCS (ضعيفة الانحلال وضعيفة النفاذية)، فإن تأثير اللمعي الحال الشامل في حالة التغذية يكون أقل وضوحاً، في هذه الحالة قد يتأثر النقل عبر الغشاء المخاطي أيضاً بالتغيرات في تميع fluidisation الغشاء (والذي قد يحرض عن طريق التفاعل مع المواد الخافضة للتوتر السطحي) أو فعالية ناقلات الغشاء.

في الأمعاء السفلية (الدقاق البعيد والقولون القريب)، تم جمع معظم البيانات بعد 5 ساعات من تناول وجبة عالية السعرات الحرارية والدسم، أي حول الزمن الذي من المتوقع أن تصل فيه الأدوية التي يتم تناولها كمنتجات آنية التحرر أو منتجات MR متعددة الجسيمات المنطقة بعد تناوله عن طريق الفم. تكون استطاعة الوقاء أعلى بكثير في حالة التغذية. تكون المحتويات ناقصة التناضح في حالة التغذية كما في حالة الصيام بقيم أقل من الاثني عشر الصائم. تكون تراكيز الملح الصفراوي أقل بكثير من تراكيزه في الأمعاء العلوية بغض النظر عن حالة الأكل. في القولون الصاعد تكون محتويات ملح الصفراء أعلى عند 5 ساعات بعد تناول الوجبة عالية السعرات وعالية الدسم منه عند 5 ساعات من تناول كوب من الماء عند البالغين الصائمين.

يجعل التباين الكبير في تكوين المحتويات اكتشاف اختلافات كبيرة في المواد اللمعية الأخرى بين ظروف الأكل صعباً إن وجدت.

3.5 تداخلات الطعام مع ميكروبيوتا الأمعاء

يوجد 100 تريليون ميكروب في تجويف القناة الهضمية يفرز مجموعة متنوعة من الإنزيمات القادرة على استقلاب الأدوية المختلفة وكذلك إرجاعها، حلمهتها، إزالة مجموعة السكسينات، نزع الهيدروكسيل، الأستلة، نزع الأسيتيل، شطر N-oxide، تحلل البروتين، نزع النترات، تكوين الأمين وحلمهة روابط الأميد، تفكيك الاقتران، فتح حلقة التيازول، استئصال الإيزوكسازول، إزالة الغليكوزيل، ونزع الميتيل. حتى الآن

تم تحديد ما لا يقل عن ثلاثين دواءً متوفر تجارياً على أنها ركائز لهذه الإنزيمات البكتيرية وبفضل أنظمة التحرر المعدلة والأدوية ضعيفة الانحلالية و/أو النفاذية فمن المحتمل اكتشاف العديد من الأدوية الأخرى. إن الطلائع الدوائية ضعيفة الامتصاص في المعدة والأمعاء الدقيقة وكذلك أنظمة الإيتاء الأدوية التي تستهدف الكولون على وجه التحديد (مثل أنظمة الإيتاء القائمة على ركائز عديد السكاريد لبكتيريا الكولون) مصممة لإطلاق المادة الفعالة دوائياً عن طريق النشاط الميكروبي. لذلك أصبح من المقبول الآن بشكل متزايد أن الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء تؤثر على التوافر الحيوي للأدوية، الحرائك الدوائية، الفعالية أو الآثار الجانبية. في الواقع أدى تناول البروبيوتيك إلى زيادة التوافر الحيوي للأميوداورون في ذكور فئران Wistar، والغليكلازيد في الجرذان المصابة بداء السكري والأملوديبين عند الأرانب. على حد علمنا لا تتوفر أي بيانات بشرية تقريباً حتى الآن. يوصي منتجو البروبيوتيك فقط بفترة ساعتين بين إعطائها وإعطاء المضادات الحيوية. في حالات أخرى يبدو أن الميكروبات تقلل من التوافر الحيوي لبعض الأدوية. على سبيل المثال ارتبطت الزيادة في جرعات tacrolimus عند مرضى زرع الكلى بشكل إيجابي بزيادة وفرة *Faecalibacterium prausnitzii* في عينات البراز في الأسبوع الأول من الزرع. يمكن العثور على أمثلة أخرى في مراجعة بواسطة Enright نُشرت في عام 2016.

يعتبر تركيب ميكروبيوم الأمعاء، الحالة التغذوية، العمر، المرض، والإعطاء المشترك أو المسبق للأدوية الأخرى عوامل بيئية (جينية) تشكل النمط الظاهري الاستقلابي وهي مسؤولة عن التباين بين الأفراد في تأثيرات الدواء. إن تركيب ميكروبيوتا الكولون بدوره متغير بدرجة كبيرة ويعتمد على عوامل مختلفة، كالعمر، العرق والأمراض مثل تليف الكبد، مرض كرون، استخدام البروبيوتيك، المضادات الحيوية أو مثبطات معينة. من العوامل المهمة التي تحدد بنية المجتمع الميكروبي في الأمعاء النظام الغذائي للفرد حيث يمكن لميكروبيوم الأمعاء أن يستجيب بسرعة لنظام غذائي متغير. للاستهلاك قصير الأجل للوجبات الغذائية الحيوانية أو النباتية تأثير مهم على تركيب البكتيريا المعوية وتتغلب على الفروق بين الأفراد في التعبير الجيني الجرثومي. أدى النظام الغذائي الحيواني إلى زيادة نسبة الميكروبات المقاومة للصفراء (*Alistipes*، *Bilophila*، و*Bacteroides*) وقلل مستويات استقلاب السكريات النباتية القوية (*Roseburia*، *Eubacterium rectale*، و*Ruminococcus bromii*). من ناحية أخرى ارتبط اتباع نظام غذائي منخفض

السكريات قليلة التخمير، السكريات الثنائية، السكريات الأحادية، والبوليولات (FODMAPs) بانخفاض *Bifidobacterium* وActinobacteria عند المرضى الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي.

يؤثر التركيب المتغير للميكروبيوم المعوي على الحرائك الدوائية للأدوية في الغالب من خلال الفعالية الاستقلابية النوعية للميكروبات التي تختلف بين الأنواع الميكروبية المختلفة.

من المحتمل أن يؤدي استقلاب الدواء بواسطة الميكروبيوم المعوي إلى تشكيل مستقلب مختلف عن الشكل الذي تشكله الخلايا المضيفة. قد يؤدي هذا إلى مستويات مختلفة من تفعيل أو تعطيل التأثيرات الدوائية و/أو السمية للجزيء (الجزيئات) عند مقارنتها مع تلك التي حصلت عليها من الخلايا المضيفة. يمكن أن يكون المستقلب المتكون أقل فعالية من المركب الأم أو ساماً. يتم التوسط في دور الكائنات الحية الدقيقة في تداخلات غذاء-دواء، إلى جانب التحول الحيوي المباشر للدواء بواسطة الميكروبات، من خلال آليات إضافية مختلفة. يتضمن أحدها دور الأملاح الصفراوية، فك اقترانها عن طريق هيدرولاز الملح الصفراوي الجرثومي (BSH) والهدركسلة بواسطة 7α-dehydroxylase. في حين أن الأول يؤثر على قدرة الحل الميذيلي لبعض الأدوية ضعيفة الانحلال في الماء، فإن الأخير يؤثر بشكل كبير على استطاعة الحل لمذيلات الملح الصفراوي. تتأثر هذه العملية أيضاً بزيادة إفراز الصفراء في الأمعاء بعد الأكل. جانب آخر هو الإنتاج الميكروبي للأحماض الدهنية قصيرة السلسلة وخاصة الزبدات، مما يحسن سلامة الحاجز الظهاري.

بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تؤثر المستقلبات التي تشكلها الكائنات الحية الدقيقة على نقل الأدوية؛ ينظم علاج الفئران السليمة بالبروبيوتيك ناقلات الأدوية المخاطية (MRP2) التي تتحكم في نقل الغليكلازيد. في المقابل عند الفئران المصابة بالسكري، أدى العلاج بالبروبيوتيك إلى زيادة تدفقات الغليكلازيد من خلال تطبيع وظائف ناقلات الأدوية خارج الجسم الحي.

نظراً لأن دور ميكروبيوم الأمعاء في تداخلات طعام-دواء لم يتم استكشافه إلا في السنوات الأخيرة، فمن المحتمل اكتشاف العديد من الجوانب الأخرى في المستقبل. على أي حال يجب أن تؤخذ مساهمة الكائنات الدقيقة المعوية في تحديد التوافر البيولوجي للأدوية والحركية الدوائية في الاعتبار في عملية تطوير الدواء.

4 تأثيرات الطعام على امتصاص الدواء

بعد المعالجة الفيزيائية والكيميائية للأطعمة المتناولة يتم تقديم جزيئات المغذيات إلى الأمعاء ليتم امتصاصها واستقلابها. يمكن أن يحدث الامتصاص بشكل منفعل (من خلال تدرجات التركيز) أو بشكل فعال (بواسطة نواقل). تحتوي الخلايا المعوية على مجموعة كبيرة ومتنوعة من النواقل والإنزيمات المتخصصة لامتصاص وطرد واستقلاب مجموعة كبيرة من العناصر الغذائية. نظراً لأن جزيئات الدواء يمكن أن تستخدم مسارات متطابقة للوصول إلى الدورة الدموية الجهازية، فإن التداخلات الدوائية والغذائية على مستوى الطبقة المعوية الأحادية أمر لا مفر منه.

4.1 التداخل مع نواقل القبط والإخراج

غالباً ما تنشأ تداخلات غذاء-دواء من جزيئات الأدوية والمغذيات التي تتنافس على نفس طريق النقل. إن قائمة نواقل الامتصاص والإخراج في الأمعاء البشرية (والأعضاء الأخرى) واسعة النطاق. قامت عدة مجموعات بمراجعة الأدبيات المتعلقة بالتداخلات المحتملة بين الغذاء والدواء مع التركيز بشكل خاص على تداخلات الناقل.

4.1.1 الناقل الأنيوني العضوي عديد الببتيد OATP

إن OATP عائلة من ناقلات امتصاص البروتينات يمكن العثور عليها في كل من الكبد والأمعاء. على وجه التحديد يوجد OATP2B1 (وبدرجة أقلOATP1A2) في الغشاء القمي للخلايا المعوية. من المعروف أن لـ OATP2B1 دور كبير في امتصاص المغذيات والأدوية من الجهاز الهضمي عند البشر. على الرغم من أن الآلية الدقيقة غير معروفة فغالباً ما يُقترح الاعتماد على الـ pH. تشارك ناقلات OATP في نقل الركائز الذاتية كالأحماض الصفراوية، هرمونات الغدة الدرقية، البروستاغلاندين، وغلوكورونيدات البيليروبين. تشمل الركائز الدوائية الشائعة الستاتين، مثبطات البروتياز، فيكسوفينادين، ميدازولام، مونتيلوكاست، أليسكيرين وتالينولول. أثبتت دراسات متعددة أجريت على البشر انخفاض سريري هام في امتصاص الأمعاء لهذه الأدوية عند تناولها مع عصير الجريب فروت، البرتقال والتفاح. تعتبر مجموعة كبيرة ومتنوعة من مركبات الفلافونوئيد الموجودة في هذه العصائر مسؤولة عن هذا الفعالية. في الزجاج لوحظ أن غليكوزيدات الفلافونول ومضادات الاكسدة الموجودة في المستخلصات العشبية والشاي الأخضر تثبط OATP1A2 أيضاً.

4.1.2 الناقل قليل الببتيد (PEPT1)

توجد الناقلات قليلة الببتيدات بشكل أساسي في الأغشية القمية للخلايا الظهارية المعوية ومن المعروف أنها تشارك في امتصاص الببتيدات الثنائية والثلاثية والأدوية الشبيهة بالببتيد. تستخدم النواقل هذه التدرج البروتوني كقوة دافعة وتتعرف على مجموعة واسعة من قليلات الببتيدات. تشمل ركائز الأدوية الأكثر شيوعاً المضادات الحيوية β-lactam، السيفالوسبورين، طلائع L-dopa وبعض مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. يمكن من الناحية النظرية أن يحدث تداخل عندما يتنافس قليل الببتيد مع دواء محاكي للببتيد على الرغم من عدم الإبلاغ عن تداخلات سريرية عند الأشخاص. لاحظ Tsui أن أداء مرضى باركنسون كان أفضل عند اتباع نظام غذائي منخفض البروتين مقارنة بنظام غذائي عالي البروتين، على الرغم من أن هذا لا يمكن ربطه بمستويات L-dopa النظامية. علاوة على ذلك تم الإبلاغ أن الصيام يزيد من نسخ PEPT1 في الفئران وzebrafish، مما يعني نظرياً زيادة امتصاص الأدوية المحاكية للببتيد.

4.1.3 الغليكوبروتين P (P-gp)

يعتبر P-glycoprotein أكثر ناقل إخراج تم دراسته ووسيط معروف لتداخلات دواء-غذاء ذات الصلة سريريا. يمكن العثور على هذا الناقل في مجموعة واسعة من الأنسجة على الرغم من أن وجوده الواضح في الأمعاء يكون أكثر صلة في سياق تداخلات غذاء-دواء. على الرغم من أن آليات العمل الدقيقة لا تزال بحاجة إلى توضيح، فمن المعروف أن حلمهة ATP متورطة. تم تحديد مجموعة واسعة من الركائز كمضادات اضطراب نظم القلب، الأدوية الخافضة للضغط، السيكلوسبورين، التاكروليموس والمورفين. تعتبر الفورانوكومارينات والفلافونوئيدات الموجودة في مجموعة كبيرة ومتنوعة من الفواكه والخضروات من المثبطات الغذائية الرئيسية لـ P-gp. ثبت في الزجاج أن منتجات تحلل الدسم الشائعة وتوروكولات الصوديوم (ملح الصفراء) تثبط فعالية P-gp. للحصول على قائمة موسعة من ركائز ومثبطات P-gp، نشير إلى Didziapetris وFenner. تم الإبلاغ عن العديد من التفاعلات ذات الصلة سريرياً عند تناول عصير الجريب فروت مع ركائز P-gp المعروفة. علاوة على ذلك يمكن لمستخلصات عشبة القديس جون المتوفرة بدون وصفة طبية أن تحفز فعالية ناقل P-gp الذي يؤثر على امتصاص الأدوية كالديجوكسين، الإندينافير والسيكلوسبورين. من الأمثلة الجديرة بالملاحظة الفيكسوفينادين الذي يعد ركيزة لكل من OATP

(الامتصاص) وP-gp (الإخراج). ينخفض التوافر الحيوي الكلي للفيكسوفينادين عند تناوله مع عصير الفاكهة بسبب تثبيط أكثر وضوحاً لـ OATP بالنسبة لـ P-gp.

4.1.4 نواقل تدفق أخرى

إلى جانب P-gp، يتم التعبير عن ناقلات التدفق الأخرى كالبروتينات المرتبطة بمقاومة الأدوية المتعددة (MRPs) وبروتين مقاومة سرطان الثدي (BCRP) في الغشاء القمي للخلايا المعوية. توجد MRPs بشكل أكثر شيوعاً في الكبد على الرغم من أن بعض المتغيرات يمكن العثور عليها في الجانب السفلي الوحشي للخلايا الظهارية المعوية التي تنقل الجزيئات إلى الوريد البابي. بشكل عام يقوم MRP بإخراج المستقلبات المقترنة كالغلوتاثيون، الغلوكورونيدات أو الكبريتات من الخلايا المعوية. تعد الفلافونوئيدات مثبطات شائعة لهذه النواقل. وجد Van Zanden أن مستقلبات المرحلة الثانية للكيرسيتين (خاصة الغلوكورونيدات) مثبطات MRP قوية في الزجاج. لاحظ Chalet التكوين السريع والإفراز القمي لهذه المستقلبات في الأمعاء الدقيقة للمتطوعين من البشر بعد تناول الكيرسيتين. على الرغم من أن هذه الملاحظات تشير إلى تداخلات محتملة بين الغذاء والدواء، لم يتم الإبلاغ عن أي تداخلات تتضمن MRPs. بالمثل ينقل BCRP المستقلبات المقترنة، ولكن في الجسم الحي تكون ركائز BCRP المقترنة محدودة. تتضمن بعض ركائز BCRPs الشائعة الستاتين المقترن، هرمونات الستيروئيد، أحماض الفوليك والفيتامينات B2 وK3. تم ربط خصائص الحرائك الدوائية المنحرفة لهذه الأدوية بتعدد الأشكال الجينية لـ BCRP في الأفراد، على الرغم من عدم الإبلاغ عن أي تداخلات دوائية ذات صلة.

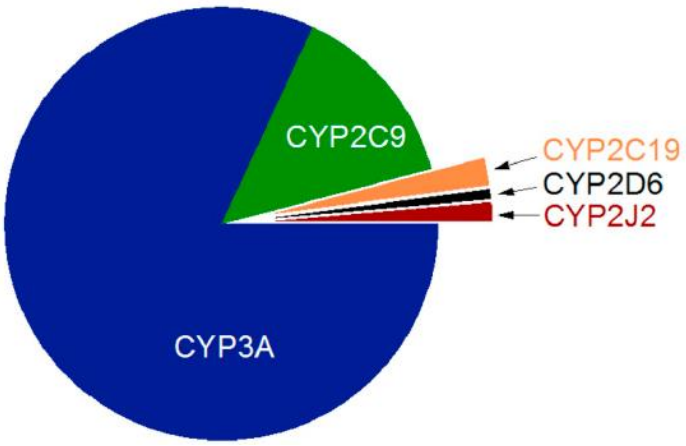
4.1.5 التداخل مع الطبقة المعوية الأحادية: سيولة الغشاء

يمكن للجزيئات التي تزيد من سيولة الطبقة المعوية الأحادية أن تؤثر نظرياً على امتصاص الدواء لأن زيادة السيولة يمكن أن تزيد من معدل انتشار بعض الأدوية. لقد ثبت أن مركبات الفلافونوئيد، الكوليسترول والتوكوفيرول تتقاسم إلى أغشية خلوية مما يزيد من سيولتها. على أية حال لم يتم إثبات الأهمية السريرية لهذه النتائج المخبرية حتى الآن.

4.1.6 التداخل مع إنزيمات استقلاب الأدوية المعوية

عادةً ما تكون الخلايا الظهارية للأمعاء الدقيقة البشرية (الخلايا المعوية) هي الموقع الأول لاستقلاب الأدوية للأدوية الفموية. كما يتضح من الشكل 8 فإن CYP3A وCYP2C9 هما أهم إنزيمات CYP في الأمعاء

الدقيقة، ويمثلان إجمالاً> 95٪ من إجمالي محتوى CYP. تجدر الإشارة إلى أن توزع إنزيمات الاستقلاب للدواء يمكن أن يختلف على طول الأمعاء الدقيقة وأن وفرة CYP في الأمعاء الدقيقة تختلف بشدة عن وفرة CYP في الكبد.



الشكل 8. وفرة إنزيمات استقلاب الدواء في الأمعاء الدقيقة القريبة (ن=31).

يساهم الاستقلاب المعوي بواسطة إنزيمات CYP3A باستقلاب المرور الأول للعديد من الأدوية مثل السيكلوسبورين، الفيراباميل، الفلوديبين، الميدازولام، التاكروليموس، سيمفاستاتين أو النيفيديبين ويمكن زيادة التأثير بواسطة محفزات هذه الإنزيمات مثل ريفامبيسين. بالنسبة للأدوية المختلفة يبدو أن الاستقلاب المعوي بواسطة CYP3A4 أكثر أهمية من الاستقلاب الكبدي في تأثير المرور الأول الكلي.

تمت مراجعة أهم تداخلات غذاء-دواء عن طريق التثبيط أو خفض تنظيم كل من إنزيمات الاستقلاب المعوية للأدوية في المرحلة الأولى والمرحلة الثانية وكذلك النواقل المعوية بواسطة مكونات الطعام كعصائر الفاكهة، المركبات الفينولية والبوليفينولية في عام 2012 من قبل Won وزملاؤه.

تتوسط إنزيمات الطور الأول في الخلايا المعوية العديد من التداخلات بين الطعام والدواء وكذلك تداخلات دواء-دواء. في هذا الصدد تبين أن عصائر فاكهة الليمون (خاصة عصير الجريب فروت) تزيد من التعرض الجهازي للعديد من ركائز CYP3A. يقتصر التأثير في معظم الحالات على الإعطاء الفموي (على عكس IV)، مما يشير إلى أهمية CYP3A المعوي في التوسط في تداخلات دواء-طعام. بالنظر إلى مدى التأثير الملحوظ لا يمكن استبعاد التأثيرات الضارة لبعض فئات الأدوية (مثل الآلام العضلية مع الستاتينات). على الرغم أنه

تم الإبلاغ أيضاً عن الدور المحتمل للمشروبات الكحولية والشاي الأخضر في تداخلات دواء-غذاء بوساطة CYP3A، إلا أن الصلة السريرية لا تزال غير مؤكدة.

أظهرت دراسات متعددة تداخلات دواء-طعام على مستوى الطبقة المعوية الأحادية. في الحالات الواضحة ستؤثر هذه التفاعلات على الحرائك الدوائية الجهازية التي يحتمل أن تفرض سيناريوهات خطيرة للأدوية ذات المؤشر العلاجي الضيق. أدت احتمالية تسبب تداخلات دواء-غذاء في حدوث أحداث سلبية إلى قيام FDA بنشر إرشادات متعددة، مما شجع صناعة المستحضرات الصيدلانية على البحث عن التفاعلات أثناء تطوير الدواء. على أية حال تجدر الإشارة إلى أن البحث القوي في هذا المجال غالباً ما يعوقه (1) الطبيعة المعقدة للأطعمة والمشروبات مما يجعل من الصعب فهم تداخلات دواء-غذاء على المستوى الجزيئي، (2) التناقض بين الجسم الحي والزجاج، والتشكيك في الأهمية السريرية للعديد من النتائج المختبرية، و(3) تأثير الأشكال الوراثية للناقلات والإنزيمات المعوية، مما يؤدي إلى تأثير متغير للغاية للتداخلات بين الغذاء والدواء.

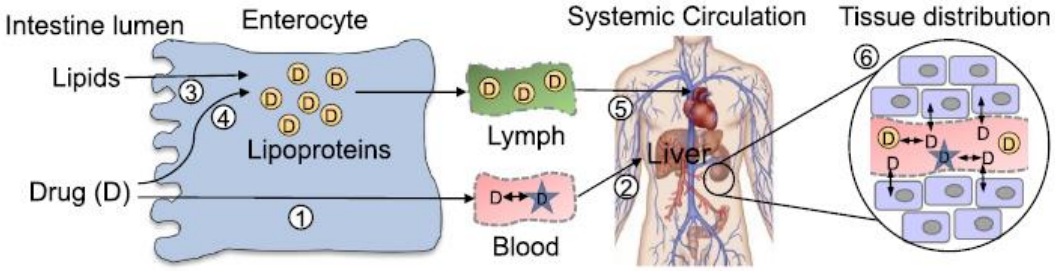
5 تأثيرات الطعام على توزع الدواء

كما رأينا في الأقسام السابقة، يتسبب الطعام في حدوث تغييرات لا تعد ولا تحصى في الجهاز الهضمي يمكن أن تزيد، تقلل، تؤخر أو تسرع امتصاص الأمعاء للدواء اعتماداً على الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء.

ركزت العديد من الدراسات في الأدبيات على التغيرات الناجمة عن الوجبات في الامتصاص المعدي المعوي. على أية حال يمكن أن تؤثر حالة التغذية أيضاً على مسار نقل الدواء من الأمعاء إلى الدورة الدموية (الليمفاوية مقابل الوريد البابي)، توزع الدواء على الأعضاء والأنسجة كالمواقع المستهدفة وغير المستهدفة، وأعضاء الإطراح.

5.1 النقل اللمفاوي للأدوية

بعد الامتصاص تُنقل غالبية الأدوية من الأمعاء إلى الدوران الجهازي عبر الأوردة والشعيرات المساريقية، ثم عبر الوريد البابي إلى الكبد قبل الوصول إلى الدورة الدموية الجهازية. على أية حال تحتوي ظهارة الأمعاء أيضاً على شبكة غنية بالأوعية اللمفاوية (الشكل 9).



الشكل 9. بعد التناول الفموي، يتم نقل غالبية الأدوية من الأمعاء إلى الدوان الجهازي من خلال الشعيرات الدموية والأوردة المساريقية (أي الأوعية الدموية) (1)، ثم عبر الوريد البابي إلى الكبد قبل الوصول إلى الدوران الجهازي (2). في المقابل يتم تجميع الدسم الغذائية في بروتينات شحمية (دوائر صفراء) تنتقل من الأمعاء عبر الأوعية اللمفاوية (3). بالمثل يمكن للأدوية و/أو الطلائع الدوائية عالية الحب للدسم أن ترتبط بالبروتينات الشحمية الغنية بالدسم أثناء المرور عبر الخلايا المعوية ومن ثم يتم نقلها من الأمعاء عبر الأوعية اللمفاوية (4). يميل الإعطاء مع الدسم المشتقة من الطعام إلى زيادة النقل اللمفاوي للدواء. تتدفق الأوعية اللمفاوية التي تصرف الأمعاء من خلال واحدة أو أكثر من العقد الليمفاوية قبل أن تنضم إلى القناة الليمفاوية الصدرية التي تفرغ اللمف مباشرة في الدورة الدموية في الوريد تحت الترقوة فوق القلب. يجنب هذا المرور عبر الكبد ويعزيز نقل الأدوية اللمفاوية (على سبيل المثال عن طريق الإعطاء المشترك مع الطعام/الدسم) وبالتالي يمكن أن يقلل من الاستقلاب بالمرور الأول ويعزز التوافر الحيوي للدواء. عند الدخول في الدوران الجهازي يمكن للأدوية أن ترتبط بشكل عكسي ببروتينات البلازما (النجوم الزرقاء) أو البروتينات الشحمية (الدوائر الصفراء). فقط الأدوية الحرة قادرة على التسرب بسهولة من الأوعية الدموية وأغشية الخلايا العابرة. يمكن للتغيرات التي يسببها الغذاء في ارتباط الأدوية ببروتينات البلازما و/أو البروتينات الشحمية أن يغير من تأثير الدواء تجاه الأعضاء والأنسجة، وتصفية الدواء (عن طريق التأثير على امتصاص الدواء في أعضاء التصفية).

تحتوي كل زغابة معوية على واحدة أو اثنتين من الأوعية اللبنية مفتوحة النهاية blind-ended يتدفق من خلالها اللمف إلى التجمع المسبق، ثم يجمع الأوعية اللمفاوية المساريقية والعقد الليمفاوية، قبل أن ينضم في النهاية إلى القناة الليمفاوية الصدرية. يفرغ اللمف الصدري مباشرة في الدوران الجهازي عن طريق الوريد تحت الترقوة وبالتالي تجنب المرور عبر الكبد (على عكس دم الوريد البابي). على اية حال لا يتم نقل معظم الأدوية بكميات كبيرة عبر الأوعية اللمفاوية حيث أن معدل تدفق السائل الليمفاوي المساريقي يقل بمقدار 500-1000 ضعف عن معدل تدفق الدم عبر الوريد البابي. على النقيض من ذلك فإن الدسم الغذائية وبعض المركبات عالية الحب للدسم كالأدوية عالية الحب للدسم و/أو الطلائع الدوائية عادةً تلك لها قيم log P> 5 وذات شحوم ثلاثية طويلة السلسلة بانحلالية > 50 ملغ/كغ و/أو الألفة الكبير جداً

للكيلوميكرونات مثل الهالوفانترين، التستوستيرون أونديكانوات، methylnortestoerone undecanoate، moxidectin، CP532،623، CP524،515، Org45697 and Org46035، cannabinoids، dexanabinol و PRS-211،220يمكن نقلها من الأمعاء عبر الأوعية اللمفاوية. يتم التوسط في ذلك من خلال ارتباط الأدوية بالبروتينات الشحمية الغنية بالدسم (في المقام الأول chylomicrons، CMs) التي يتم تجميعها في الخلايا المعوية من الدسم الغذائية والداخلية. يتم نقل CMs من الأمعاء عبر الأوعية اللمفاوية حيث أن بطانة الأوعية الدموية أقل نفاذية من البطانة اللمفاوية، مما يحول دون وصول CMs التي يمكن أن يصل قطرها إلى 1000 نانومتر. في المقابل تحتوي الأوعية اللمفاوية واللبنية الأولية على فجوات واسعة بين الخلايا البطانية وأيضاً مسارات نقل فعالة محتملة تسهل دخول التجمعات الكبيرة مثل CMs.

يمكن تغيير الكتلة الكلية للدواء الذي يتم امتصاصه ونقله من الأمعاء عبر الوريد البابي والجهاز الليمفاوي معاً عن طريق التغييرات التي يسببها الغذاء في معدل و/أو مدى امتصاص الدواء عبر الآليات الموضحة مسبقاً في هذه المراجعة. بالنسبة للأدوية عالية الحب للدسم قد يؤثر الطعام أيضاً على مسار نقل الدواء من الأمعاء إلى الدورة الدموية (أي النقل النسبي عبر الوريد الليمفاوي مقابل الوريد البابي). يؤثر المكون الدسم في الطعام (كمية ونوع الدسم) على وجه الخصوص، على النقل اللمفاوي المعوية للأدوية حيث أن بعض الدسم الغذائية تحفز تشكل CM المعوية وبالتالي تزيد من الدسم الليمفاوية ونقل الأدوية. على سبيل المثال إن إعطاء الأدوية التي تحتوي على نسبة عالية من الدسم مثل هالوفانترين، ميثيل نورتستوستيرون أونديكانوات، CP532،623 وCP524،515 بعد الوجبات للكلاب السلوقية يزيد النقل اللمفاوي المعوي للأدوية بشكل ملحوظ وذلك بالنسبة للإعطاء في حالة الصيام. بالنسبة لهذه المركبات فإن الإعطاء حتى مع كمية صغيرة من الدسم (في مستحضر أو وجبة جزئية) كافٍ لدعم زيادة كبيرة في الدسم الليمفاوية ونقل الأدوية، حيث يرتبط نقل الدواء في اللمف مباشرة بكمية الدسم المستهلكة. بالإضافة إلى الكمية يؤثر نوع الدسم في الوجبة على مدى نقل الأدوية اللمفاوية. يعكس هذا حقيقة أن الدسم طويلة السلسلة (مثل تلك الموجودة في زيت الزيتون، زيت فول الصويا، الدسم الحيوانية ....الخ)، ولكن ليس الدسم قصيرة أو متوسطة الطول (مثل تلك الموجودة بتراكيز أعلى في زيت جوز الهند)، يتم تجميعها إلى CM وتنقل من الأمعاء عن طريق اللمف. يمكن أن تؤثر الاختلافات في إشباع الدسم أيضاً على الدسم الليمفاوية ونقل

الأدوية. تعزز الدسم أحادية ومتعددة عدم الإشباع زيادات أكبر في تركيب CM والنقل اللمفاوي للدسم مقارنة بالدسم المشبعة بطول سلسلة مكافئ، وبالتالي قد يُتوقع أن تعزز النقل اللمفاوي للأدوية بكفاءة أكبر.

بشكل عام قد يختلف النقل اللمفاوي المعوي للأدوية عالية الحب للدسم بالاعتماد على نوع وكمية الدسم في الطعام المتناول وسيزداد بشكل خاص عند إعطاء الدواء في نفس الوقت تقريباً مع وجبة غنية بالدسم طويلة السلسلة. أظهرت الدراسات الحديثة التي أجريت على نماذج حيوانية أن الزيادات في النقل اللمفاوي للأدوية يمكن أن يغير استقلاب وحرائك الدواء الذي يمكن أن يؤثر لاحقاً على التوافر الحيوي للأدوية ومن المحتمل فعالية الدواء/ملف سلامة الدواء. يؤدي تعزيز النقل اللمفاوي المعوي إلى تقليل الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول حيث يفرغ اللمف مباشرة في الدورة الدموية دون المرور أولاً عبر الكبد (على النحو الوارد أعلاه). يمكن أيضاً تقليل الاستقلاب بالمرور الأول في الخلية المعوية من خلال عزل الدواء في البروتينات الشحمية وبالتالي تقليل وصول الأدوية إلى الإنزيمات الاستقلابية. بشكل عام سيؤدي انخفاض الاستقلاب إلى زيادة التوافر الحيوي للدواء وبالتالي من المحتمل أن يؤثر على التأثير العلاجي. علاوة على ذلك تشير الدلائل الناشئة في المقام الأول في النماذج الحيوانية إلى أن تعزيز نقل الأدوية عبر اللمف يمكن أن يزيد من فعالية الأدوية المستهدفة للتجمعات الليمفاوية مثل أجهزة المناعة، الأدوية المضادة للسرطان ومضادات العدوى. من خلال تمكين إعطاء جرعات أقل من الأدوية لتحقيق تأثيرات علاجية مماثلة يمكن أن يؤدي ذلك إلى تقليل سمية الدواء. أخيراً يمكن أن يؤدي الدخول إلى الدوران الجهازي عبر البروتينات الشحمية اللمفاوية الغنية بالدسم إلى تغيير حرائك وتصفية الدواء، وبالتالي التأثير على فعالية الدواء وسميته.

5.2 الارتباط بالبروتينات الشحمية

تعرف البروتينات الشحمية على أنها مركبات جزيئية كبيرة تنقل الدسم والجزيئات المحبة للدسم (كبعض الأدوية مثل هالوفانترين، وسيكلوسبورين A، أميوداورون، أمفوتيريسين B، النيستاتين، إريتوران، كلوزابين، هالوبيريدول والباكليتاكسيل ...الخ) عبر البيئة المائية للدورة الدموية والجهاز الليمفاوي. يوجد أربع فئات رئيسية من البروتينات الشحمية (بالترتيب من حيث تناقص الحجم/محتوى الدسم الأساسي، وزيادة الكثافة)؛ CMs، البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة بشكل كبير (VLDL)، البروتينات الشحمية

منخفضة الكثافة (LDL) والبروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL). يتم تجميع CM في الأمعاء بينما يتم تجميع البروتينات الشحمية الأخرى في الكبد وتتحرر كميات أقل من الأمعاء. يتمثل الدور الرئيسي لـ CM وVLDL في نقل الشحوم الثلاثية إلى الأنسجة بينما يقوم LDL بنقل الكوليسترول إلى الأنسجة، ويعيد HDL الكوليسترول من الأنسجة إلى الكبد من أجل الإطراح.

تحتوي البروتينات الشحمية على نواة مكونة من دسم معتدلة (لا تحوي شحنة) (الشحوم الثلاثية، إسترات الكوليسترول) وسطح مكون من دسم ثنائية الميل (شحميات فوسفورية، كوليسترول) وصمائم بروتينية apo-proteins. يمكن أن ترتبط الأدوية المحبة للدسم إما بنواة أو سطح البروتينات الشحمية بالاعتماد على خصائصها الفيزيائية والكيميائية. قد يحدث الارتباط أثناء الامتصاص المعوي، كما هو موضح أعلاه للأدوية التي تنقل لمفاوياً. بدلاً من ذلك قد يحدث الارتباط عند دخول الدواء إلى الدورة الدموية، بطريقة مماثلة لارتباط الدواء ببروتينات البلازما. يقلل الارتباط بالبروتينات الشحمية الجزء الحر (غير المرتبط) من الدواء الموجود في الدم/البلازما. بشكل عام للدواء الحر (غير المرتبط) قابلية أكبر للانتشار عبر أغشية الخلايا والدخول إلى الأعضاء والأنسجة. بهذه الطريقة قد يؤدي الارتباط بالبروتينات الشحمية إلى تقليل توافر الدواء الحر للتوزع على الأنسجة وبالتالي تقليل حجم التوزيع (Vd) وكذلك التصفية (Cl) عن طريق تقليل الامتصاص في الكبد و/أو الكلى. على أية حال يعتمد مدى التغيير في Vd وCl للدواء ةالتغيير في جزء الدواء الحر على ما إذا كان للدواء Vd أوCl منخفض أو مرتفع. يؤدي الانخفاض في الجزء الحر إلى انخفاض أكبر في Vd أو Cl للأدوية ذات Vd المرتفع أو Cl منخفض على التوالي.

تسهل المستقبلات والإنزيمات المتعددة نقل الدسم بين الأنواع المختلفة للبروتينات الشحمية ومن البروتينات الشحمية إلى الأنسجة ليتم تخزينها أو استخدامها كمصدر للطاقة (خاصة الأنسجة الاستقلابية مثل الكبد، العضلات والأنسجة الدسم). قد يؤدي الارتباط بالبروتينات الشحمية إلى زيادة أو نقصان في حرائك الدواء لأنسجة معينة من خلال تعزيز التفاعل مع مسارات نقل البروتين الشحمي المحددة. لا يمكن حالياً التنبؤ بدقة بهذه التغييرات لدواء معين ويجب تحديدها تجريبياً.

يتم تغيير توزع الدسم بعد الوجبة عبر الفئات الفرعية المختلفة للبروتين الشحمي، ويتم تغيير استقلاب وقبط الأنسجة لدسم البروتين الشحمي. يزداد تركيز البروتينات الشحمية الغنية بالجسم (CM وVLDL) في الدورة الدموية بشكل خاص ويتم توجيه الدسم في هذه البروتينات الشحمية نحو أنسجة التخزين مثل

الأنسجة الشحمية وبدرجة أقل العضلات. تعتمد هذه التغييرات على نوع الوجبة وأيضاً مجموعة من العوامل المشتركة بين الأفراد مثل نوع الطعام، النظام الغذائي، العرق، الجنس ووجود حالات صحية مثل عسر شحميات الدم والأمراض الاستقلابية (التي يمكن أن تضاعف الزيادة المحرضة بالطعام لدسم البلازما). بالنظر إلى أن للطعام مجموعة من التأثيرات على استقلاب البروتين الشحمي ونقله، وأن ارتباط البروتين الشحمي يمكن أن يزيد أو ينقص Vd وCl الدواء، ويغير الإطراح من الأنسجة، فربما لا يكون من المستغرب أن للإعطاء المشترك مع الطعام نطاق تأثيرات مختلفة على الإطراح من الأنسجة Vd وCl من الأدوية المرتبطة بالبروتين الشحمي. تم توجيه جهود أقل نحو تقييم ما إذا كانت هذه التغييرات في التصرف قد تؤثر على فعالية الدواء، على أية حال لقد أظهر عدد محدود من الدراسات أن التغيرات التي يسببها الغذاء في الارتباط والتوزع لدواء-بروتين شحمي يمكن أن تؤثر على الديناميكا الدوائية (أي الفعالية و/أو السلامة).

5.3 الارتباط ببروتينات البلازما

يعتبر الألبومين بروتين البلازما الأكثر وفرة (تركيزه 3.5-5 غ/دسل) وهو البروتين الأكثر شيوعاً الذي ترتبط به الأدوية في البلازما. يعتبر البروتين السكري الحمضي ألفا -1 (AAG)، على الرغم من وجوده بتراكيز أقل بكثير من الألبومين (0.04–0.1 غ/دسل)، ثاني بروتين بلازما رئيسي يربط الأدوية. للعديد من البروتينات الأخرى ألفة نوعية لبعض المواد الداخلية وقد ترتبط بأدوية معينة.

للألبومين القدرة على ربط مجموعة من المركبات الداخلية والخارجية كالأحماض الدسمة، المستقلبات، الهرمونات والعديد من الأدوية الحمضية (الأنيونية). تمكّن الطبيعة متعددة المجالات للألبومين الارتباط بمجموعة كبيرة من الجزيئات بما في ذلك ما يعادل تسعة جزيئات من الأحماض الدسمة في وقت واحد. يوجد موقعان رئيسيان لارتباط الأدوية على الألبومين - الموقع الأول (يُسمى أيضاً موقع ارتباط الوارفارين) والموقع الثاني (موقع ارتباط البنزوديازيبين).

من ناحية أخرى يبدي AAG تفضيلاً للارتباط بالأسس المحبة للدهون (الموجبة) والأدوية المعتدلة. AAG بروتين سكري بجيب ربط واحد مسؤول عن ربط معظم الأدوية. نظراً لأن AAG موجود بتراكيز أقل بكثير في البلازما ويظهر جيباً رئيسياً واحداً للربط، فإن الارتباط بـ AAG يكون أكثر قابلية للإشباع مع زيادة في تركيز

الدواء من الارتباط بالألبومين. بالمثل من المرجح أن يكون هناك إزاحة تنافسية لربط الدواء بـ AAG عند مقارنته بالألبومين، من خلال ارتباط جزيئات داخلية أو خارجية أخرى. بالنسبة للألبومين يمكن أيضاً تغيير ارتباط الدواء من خلال التعديل الفراغي بواسطة جزيئات ترتبط بموقع بديل للدواء.

كما هو موصوف أعلاه للارتباط بالبروتينات الشحمية، فإن التغيرات في ارتباط الدواء ببروتينات البلازما وبالتالي تراكيز الدواء الحر (غير المرتبط) الموجود في البلازما تغير توافر الدواء للانتقال إلى الأنسجة حيث أن الدواء الحر يكون أكثر قدرة على التسرب وعبور أغشية الخلايا. يمكن أن تؤدي الزيادة (أو النقصان) في ارتباط الأدوية ببروتينات البلازما إلى تغيير أنماط التوجه للأنسجة للدواء، وتقليل (أو زيادة) Vd وCl الدواء. يعتمد مدى التغيير في Vd وCl على خصائص الدواء كما هو موضح أعلاه للارتباط بالبروتين الشحمي. قد تؤثر التغييرات في توجه وCl في النهاية على قدرة الأدوية على الوصول إلى المواقع المستهدفة وغير المستهدفة وبالتالي التأثير العلاجي.

لم يتم استكشاف التأثيرات الغذائية على الارتباط ببروتين البلازما بالتفصيل في الأدبيات. يمكن للتغييرات في حالة التغذية أن تغير تراكيز الألبومين وAAG. يمكن أن يقلل سوء التغذية والدنف من تراكيز الألبومين وAAG، في حين أن اتباع نظام غذائي عالي البروتين قد يزيد من تراكيز بروتين البلازمية. يمكن أن تؤثر المكونات الغذائية والمستقلبات أيضاً على ارتباط الأدوية ببروتينات البلازما. على سبيل المثال ترتبط الأحماض الدسمة بشدة بالألبومين ويمكن أن تؤدي الزيادات في تركيز الأحماض الدسمة إلى تعديل ارتباط الأدوية بالألبومين. تعدل التغيرات في تركيز الغلوكوز في الدم كما يظهر في مرض السكري، glycosylation الألبومين وارتبابط الأدوية. على أية حال لم يتم إثبات الصلة السريرية للتغيرات التي يسببها النظام الغذائي/الغذاء في ارتباط الأدوية بشكل واضح. بشكل عام على الرغم من تأثير الارتباط ببروتين البلازما على الحرائك، Cl وتأثير الأدوية فإن خطر التداخلات عن طريق التغيرات التي يسببها الغذاء في ارتباط الدواء ببروتينات البلازما يعتبر منخفضاً. هذا هو الحال بشكل خاص لأن الزيادات العابرة في ارتباط الأدوية ببروتينات البلازما بعد الوجبة تؤدي عادةً إلى زيادات عابرة في تركيز الدواء الحر في البلازما يتبعها انخفاض سريع في تركيز الدواء الحر بسبب التغييرات التعويضية لـ Cl وVd الدواء. على أية حال إن التغيير في الارتباط ببروتين البلازما سيكون أكثر أهمية بالنسبة للأدوية شديدة الارتباط (جزء غير مرتبط <1٪) ذات نافذة

علاجية ضيقة خاصة عندما يكون Cl مرتفعاً، وبالتالي فإن التغييرات في التركيز الحر في البلازما لا تحفز تغييرات تعويضية كبيرة للتصفية.

6 تأثير الطعام على استقلاب وإطراح الدواء

تشير العديد من الدراسات إلى أن مكونات الطعام يمكن أن تعدل فعالية الإنزيمات المستقلبة للدواء ونواقل الدواء. على أية حال إن ترجمة البيانات المختبرية إلى سريرية ليس واضحاً دائماً. ربما يكون المثال الأبرز على الملاءمة السريرية المثبتة هو تثبيط استقلاب ركائز CYP3A بواسطة عصير الجريب فروت. تشمل الأطعمة الأخرى التي تم الإبلاغ أنها تمنع استقلاب CYP3A عصير برتقال إشبيلية والنبيذ الأحمر، على الرغم من أن مدى التفاعل في الحالة الأخيرة يكون أصغر من ذلك الناتج عن عصير الجريب فروت. قد تنتج التفاعلات ذات الصلة سريرية عبر CYP3A عن استهلاك مكونات الطعام التي تحفز إنزيمات CYP3A. على سبيل المثال تعد عشبة القديس جون مكمل غذائي عشبي يؤدي إلى انخفاض التوافر الحيوي لركائز CYP3A ويمكن أن تؤدي إلى الحاجة إلى تعديل الجرعة لبعض الأدوية مثل السيكلوسبورين والإنديناڤير. بالإضافة إلى ذلك لقد ثبت أن الثوم يقلل من التعرض لـ saquinavir، وهو دواء يتم استخراجه بشكل كبير عن طريق المرور الكبدي الأول في القناة الهضمية. في الواقع يرتبط تعديل الحرائك الدوائية لركائز CYP3A4 بواسطة مكونات الغذاء إلى حد كبير بالتعبير المعوي العالي لهذا الإنزيم والذي يمكن أن يؤدي إلى احتمال حدوث تأثير كبير على التوافر الحيوية وكذلك القابلية للتعديل من قبل مكونات الغذاء. يعتبر التعبير المعوي عن إنزيمات CYP الأخرى أقل بالنسبة إلى CYP3A، ومع ذلك فإن بعض يتم التعبير عن نظائر UDP-glucuronosyltransferases (UGT) أيضاً بشكل كبير وتلعب دوراً في تقليل التوافر الحيوي الفموي للأدوية مثل raloxifene. لذلك فإن احتمالية حدوث تداخل دواء-غذاء عند تناول raloxifene مع مثبطات قوية لـ UGT موجودة وقد تم استكشافها في المختبر على الرغم من عدم وجود أدلة سريرية حتى الآن. بالإضافة إلى ذلك تم تحديد تثبيط ناقلات الأدوية كـ P-gp وOATPs كسبب محتمل للتأثيرات الغذائية. لا يزال الحجم والأهمية السريرية بحاجة إلى توضيح.

توجد آلية أخرى محتملة لتأثير الطعام على الأدوية التي تخضع لتأثير مرور أول مرتفع لأنه في مثل هذه الحالات يكون التوافر الحيوي حساساً للتغيرات في التدفق الدموي الكبدي والحشوي الذي يحدث بعد

تناول الطعام. تم الإبلاغ أن تناول الطعام يزيد التوافر الحيوي للبروبرانولول وتشير النمذجة الحركية الدوائية أن هذا قد يكون بسبب انخفاض الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول. تم في الآونة الأخيرة تطبيق نماذج حركية دوائية قائمة على أساس فزيولوجي للبروبرانولول والإيبروتينيب وهو دواء آخر ذو استقلاب كبدي مرتفع، وتم محاكاة تأثير غذائي إيجابي. في حالة إشباع عملية الاستقلاب بالمرور الأول، فمن الممكن أن تؤدي زيادة تدفق الدم الكبدي بالطعام إلى انخفاض تركيز الدواء أثناء المرور الأول وإلغاء إشباع عملية الاستقلاب. سيؤدي ذلك إلى زيادة في تأثير المرور الأول وبالتالي تأثير سلبي على الغذاء. تم الإبلاغ عن مثل هذه الحالة بالنسبة للتاكرين الذي أظهر انخفاضاً كبيراً في التعرض الجهازي عند تناوله مع الطعام.

يمكن أن يتسبب الطعام أيضاً بحدوث تغييرات pH البول من خلال عمليات مثل القلونة بسبب تناول الحليب أو بسبب اتباع نظام غذائي نباتي نقي أو على العكس من التحمض الناجم عن نظام غذائي غني بالبروتين. نظراً لأنه يتم إعادة امتصاص الشكل غير المؤين من الأحماض أو الأسس بشكل رئيسي بعد الترشيح أو الإفراز الكبيبي، يمكن أن تؤدي التغيرات في pH البول إلى تغيير في الحرائك الدوائية للأدوية التي يتم إطراحها بواسطة الكلى. بالتالي فقد أوصي بضرورة الحفاظ على النظام الغذائي مستقراً أثناء العلاج باستخدام ميمانتين حيث تتأثر الحرائك الدوائية إلى حد كبير بpH البول.

في أغلب الأحيان يكون التركيب الكيميائي لمنتجات الأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم بسيط نسبياً لأنها تعتمد على دواء واحد أو مزيج من عدد قليل من الأدوية. على أي حال إن وجود سواغات مختلفة يمكن أن يؤدي إلى تركيب كيميائي أكثر تعقيد. يعتمد اختيار السواغات عادة على خمولها الكيميائي والدوائي، وغياب تداخلاتها مع الحرائك الدوائية والديناميكا الدوائية للدواء (الأدوية). في بعض الحالات تؤدي إضافة السواغات إلى الحفاظ على الدواء من مشاكل الحرائك الدوائية مثل التفكك بpH، أو يحسن امتثال المريض (مثل الملونات وعوامل إخفاء الطعم). على غرار النظائر الدوائية، يعد الطعام أيضاً مزيجاً من زمر كيميائية مختلفة تتمتع بهيكل يمكن تحديده وجزيئات فعالة. على أية حال من الواضح أن الطعام نظام كيميائي معقد للغاية، حيث يتم مزج المكونات ذات الوزن الجزيئي المنخفض والعالي معاً ويمكن أن تسبب جميعها من حيث المبدأ تداخلات معينة بين الغذاء والدواء يمكن تصنيفها من حيث خصائص الارتباط. يمكن أن تتولد نواتج الإضافة Adducts عادةً عن طريق الروابط التساهمية بين الدواء ومكونات الغذاء مثل البروتينات. على العكس من ذلك يمكن أن تتشكل المعقدات غير التساهمية عندما يتم إنشاء

ارتباطات ضعيفة مثل جسور الملح أو الرابطة الهيدروجينية أو الروابط الكارهة للماء. من أجل أن يكون لها تأثير على امتصاص الدواء عن طريق الفم يجب أن تولد هذه التفاعلات Adducts أو معقدات ذات خصائص فيزيائية كيميائية تختلف اختلافاً كبيراً عن المواد المتفاعلة الأصلية. على وجه الخصوص تعتبر المعايير مثل الوزن الجزيئي وlogP ذات صلة بالتحكم في الامتصاص عبر الأغشية الحيوية عن طريق الانتشار المنفعل.

يمكن اكتشاف بعض الأمثلة المعروفة لتداخلات نوعية بين الغذاء والدواء خاصة في مجال المركبات الممخلبة أي تلك القادرة على تكوين معقدات ثابتة ويفضل أن تكون مع الكاتيونات ثنائية التكافؤ مثل الكالسيوم أو المغنيزيوم الموجودة على نطاق واسع في العديد من الأطعمة، والمعقدات الثابتة. يمكن للتركيب الكيميائي لهذه الأدوية الممخلبة أن يفسر بسهولة أسباب خصائص التعقيد لأنها تعرض الذرات غير المتجانسة مثل الأكسجين والنيتروجين في الشكل الصحيح للتنسيق المعدني. تم إثبات أن التتراسيكلين والكينولونات تشكل معقدات تحتوي على كاتيونات من الأطعمة أو مضادات الحموضة بخصائص امتصاص تختلف اختلاف كبير عن الدواء الحر. لا يتوفر تحليل شامل محدد للتداخل بين الغذاء والدواء لنوع آخر من التنسيق غير المعدني في الأدبيات. من المأمول أن يؤدي ظهور طرائق جديدة in silico (محوسبة) وفي الزجاج إلى تسريع تقدم المعرفة وتقديم رؤى جديدة حول هذا الموضوع.

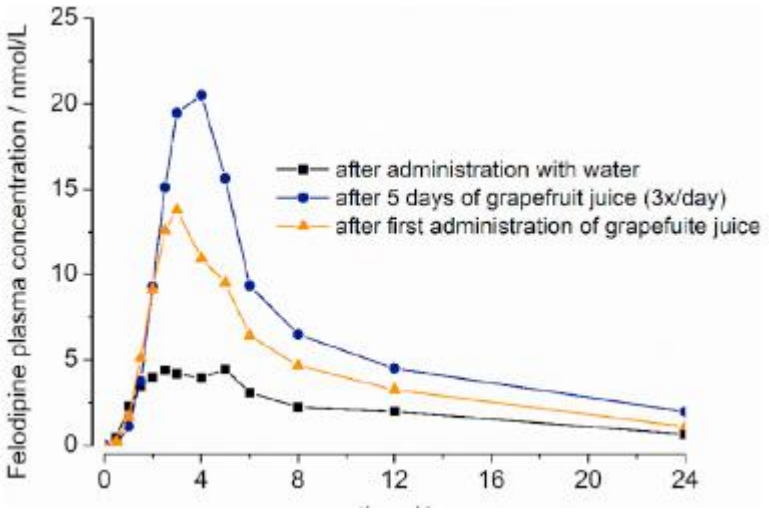
7 تداخلات غذاء-دواء محددة

7.1 عصير الجريب فروت (الغريفون)

سيتم في القسم التالي تقديم نظرة عامة تتعلق بالتداخلات النوعية بين عصير الجريب فروت والإنزيمات الاستقلابية. في الجزء الثاني سيتم مناقشة التفاعلات بين عصير الجريب فروت وناقلات الامتصاص/الإخراج. سيتم توضيح الأهمية السريرية لهذه التفاعلات من خلال الأمثلة الأدبية لمركبات الأدوية التي تعتمد على هذه الإنزيمات/الناقلات لعملية الاستقلاب أو الامتصاص على التوالي.

7.1.1 التداخل مع الأنزيمات الاستقلابية

قد يؤدي تثبيط عملية الاستقلاب في الأمعاء إلى زيادة امتصاص ركائز الدواء للإنزيمات المقابلة. من الأمثلة المشهورة تثبيط إنزيمات السيتوكروم P450 (CYP) 3A المعوية بواسطة عصير الجريب فروت (*Citrus paradisi* Macfad) (6′,7'-dihydroxy-bergamottin وbergamottin مثل) مكونات محتملة في الجريب فروت تثبط إنزيمات CYP3A المعوية مما يؤدي إلى زيادة التعرض الجهازي لركائز محددة. تم إثبات تأثير كبير لعصير الجريب فروت على امتصاص أدوية CYP3A4 عند البشر. تم اكتشاف هذا التفاعل بالصدفة في دراسة تفاعل بين فيلوديبين (دیهیدروبیریدین، حاصر Ca^{+2}) والإيتانول. تم استخدام عصير الجريب فروت لإخفاء طعم الإيتانول. يخضع فيلوديبين لعملية استقلاب عالية (مرور أول) متواسط بCYP3A4 في القناة الهضمية والكبد مما يؤدي إلى انخفاض التوافر الحيوي (15٪). أظهرت الدراسات اللاحقة أن عصير الجريب فروت قلل من الاستقلاب الجهازي للفيلوديبين من خلال التداخل مع CYP3A4 الموجود في جدار الأمعاء. يمكن أن يؤدي تأثير عصير الجريب فروت بالتالي إلى زيادة الفيلوديبين في الدوران الجهازي (AUC الجهازي وCmax) ويمكن أن يستمر هذا التأثير لفترة أطول من 24 ساعة. تزيد كمية 250 مل من عصير الجريب فروت AUC وCmax إلى 267٪ و345٪ على التوالي (الشكل 10). أدى الجمع بين عصير الجريب فروت والفلوديبين إلى انخفاض ضغط الدم وانخفاض ضغط الدم الانتصابي في كثير من الأحيان.



الشكل 10. تأثير عصير الجريب فروت على متوسط تراكيز الفلوديبين في البلازما. تم قياس تراكيز الفيلوديبين في البلازما بعد تناول 10 ملغ فيلوديبين عن طريق الفم إما مع الماء، بعد أول كوب من عصير الجريب فروت (8 أونصة)، أو بعد 5 أيام من إعطاء العصير لثلاث مرات يومياً.

يختلف حجم تأثير الطعام على نشاط إنزيمات الاستقلاب والناقلات المعوية اختلافاً كبيراً من شخص لآخر، بالاعتماد على الاختلافات الجوهرية في نشاط إنزيمات الاستقلاب والناقلات في الأمعاء بحيث يمكن للأفراد الذين لديهم على سبيل المثال مستويات CYP3A4 أعلى زيادة متناسبة أعلى. يشير انخفاض التعبير عن CYP3A4 مع تناول عصير الجريب فروت إلى أنه ليس مجرد تفاعل تنافسي. نظراً لأن mRNA لـ CYP3A4 لم يتغير، فمن المحتمل أن يكون التداخل بين النظام الغذائي وCYP3A4 في آلية ما بعد الترجمة على سبيل المثال عن طريق التفكك المتسارع لـ CYP3A4 عن طريق تقليل التنظيم. لاستعادة النشاط الأنزيمي هناك حاجة إلى اصطناع de novo جديد تماماً، وهو ما يفسر التأثير الطويل لعصير الجريب فروت.

7.1.2 التداخلات مع ناقلات الامتصاص/الإطراح

تم في الآونة الأخيرة اكتشاف أن P-gp يمكن أن يحد من التوافر الحيوي للعديد من الأدوية التي يتم تناولها فموياً عن طريق نقل الركيزة مرة أخرى إلى تجويف الأمعاء. في دراسة في الزجاج لمكونات الفلافونوئيد لعصير الجريب فروت، تم اكتشاف أن تدفق ركيزة P-gp الفينبلاستين قد انخفض. كان هناك تداخل غذائي يعتمد على التركيز لعصير الجريب فروت على نفاذية فينبلاستين عبر خلايا Caco-2. أدت التراكيز العالية من عصير الجريب فروت إلى انخفاض نفاذية الفينبلاستين.

إلى جانب P-gp يمنع عصير الجريب فروت أيضاً نقل الامتصاص بواسطة البيتيد الناقل العضوي 1A2 (OATP1A2). في دراسة أجرتها Glaeser، تبين أن إعطاء عصير الجريب فروت يمكن أن يخفض المستويات البلازمية للفيكسوفينادين عند البشر دون أن يخضع الفيكسوفينادين لعملية استقلاب كبيرة. بناءً على الدراسات في الزجاج تبين أن عصير الجريب فروت يمكن أن يثبط الناقل OATP1A2. تم إثبات المفهوم بوضوح عند استخدام الفيكسوفينادين في دراسة PK للإنسان لتقييم وظيفة OATP1A2. تم قياس التركيز البلازمي للفيكسوفينادين لدى متطوعين أصحاء تم إعطاؤهم 300 مل من عصير الجريب فروت في 0 أو 2 أو 4 ساعات قبل تناول الفيكسوفينادين. أدى الإعطاء المتزامن لعصير الجريب فروت والفيكسوفينادين إلى انخفاض AUC0-8 ساعات بنسبة 52٪ مقارنة بحالة الاختبار عندما تم تناول فيكسوفينادين بشكل مشترك مع الماء. قلل شرب عصير الجريب فروت قبل ساعتين من تناول الفيكسوفينادين متوسط AUC بنسبة 38٪ ولم يكن لشرب عصير الجريب فروت قبل 4 ساعات أي تأثير على امتصاص الدواء.

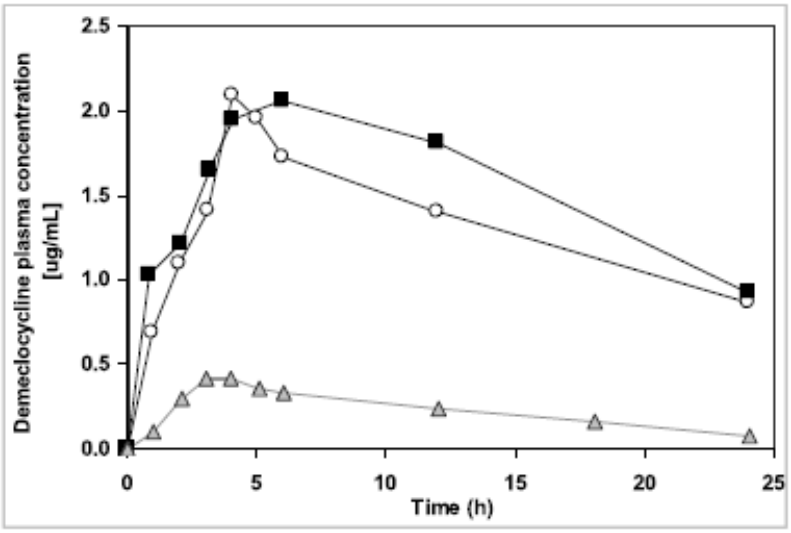
7.2 الحليب

يحتوي حليب البقر كامل الدسم على محتوى إجمالي من السعرات الحرارية يبلغ 65 سعرة حرارية/100 مل، 3.7 غرام من الدسم، 4.6 غرام من الكربوهيدرات، 3.4 غرام من البروتين لكل 100 غرام، مما يساهم في حوالي 50٪، 30٪ و20٪ من إجمالي محتوى السعرات الحرارية على التوالي. بالمقارنة مع الوجبة التي اقترحتها EMA وFDA يعتبر الحليب سائل متجانس يحتوي على ما يصل إلى 20٪ من الكالسيوم. بناءً على أوجه التشابه بين تركيب الحليب والوجبة المرجعية، تم اقتراح وسائط حيوية ذات صلة بالحليب لمحاكاة تركيب محتويات المعدة في حالة التغذية. تم تقدير قابلية انحلال الدواء داخل المعدة في الأوساط الحيوية المعتمدة على الحليب المهضوم بالبيبسين والليباز لمحاكاة الهضم وتحلل الدسم في حالة التغذية. أدت قياسات الانحلال في هذه الأوساط إلى قيم انحلالية مماثلة لقيم الانحلال المقدرة خارج الجسم الحي في محتويات المعدة المأخوذة من البالغين الأصحاء في حالة التغذية.

لوحظت تأثيرات غذائية إيجابية على امتصاص دواء لوميفانترين المحب للدسم عند تناول الدواء مع الحليب ووجبة غنية بالدسم بسبب تأثيرات الحل. على أية حال لم يتم تسجيل التأثيرات الغذائية عند استخدام الحليب بدلاً من الوجبة التي اقترحتها الهيئات التنظيمية. يمكن أن تختلف البيانات الموجودة بالحليب عن البيانات المتعلقة بالوجبة بسبب التداخلات الدوائية الخاصة بالحليب، مثل تشكل ممخلبات وارتباط بروتين-دواء.

يمكن للأيونات متعددة التكافؤ الموجودة في الحليب (مثل Ca^{+2}، Mg^{+2}) أن تتمخلب مع الأدوية التي تنتمي إلى عدة فئات (مثل البيزوفوسفونات والتتراسيكلين) وتكون المعقدات الناتجة غير متوفرة للامتصاص. يجب تناول التتراسيكلينات بدون حليب أو منتجات ألبان لتجنب انخفاض التعرض بسبب احتمال تشكل ممخلبات التتراسيكلينات غير القابلة الانحلال بوجود الكالسيوم. أظهرت الدراسات الحديثة التي أجريت على البشر الأصحاء أنه حتى الحجم الصغير نسبياً من الحليب الذي يحتوي على كمية منخفضة للغاية من الكالسيوم يمكن أن يضعف بشدة امتصاص هذا الدواء. انخفض التوافر الحيوي الفموي للديمكلوسيكلين بنسبة 83٪ عند تناوله مع الحليب، بينما أدى تناول الدواء بعد تناول وجبة خالية من الألبان إلى تداخل غذائي إيجابي كما هو موضح في الشكل 11.

عند مقارنتها بحالة الصيام، تم أيضاً خفض تعرض الإنسان لدواء المينوسكلين والتتراسيكلين بنسبة 27٪ و65٪ على التوالي عند تناولهما مع الحليب. على أية حال قلل إعطاء المينوسكلين والتتراسيكلين بعد الطعام الخالي من الألبان من المستويات البلازمية للدواء إلى حد أقل بالمقارنة مع الحليب؛ انخفضت المساحة تحت المنحنى بعد الحليب مقارنة باستهلاك الوجبة بنسبة 17٪ و36٪ على التوالي. في المقابل لم يواجه الدوكسيسيكلين أي آثار غذائية عند تناوله مع الحليب أو وجبات غذائية متنوعة محددة. استناداً إلى بيانات من البالغين الأصحاء يتم تقليل التعرض للسيبروفلوكساسين (مضاد حيوي ينتمي إلى فئة الفلوروكينولونات) مع الحليب بنسبة 30-36٪ مقارنة بإعطائه مع الماء بسبب تشكل ممخلب مع الكالسيوم. على أية حال بقيت مستويات السيبروفلوكساسين في البلازما دون تغيير عند تناول الدواء مع الماء أو بعد وجبة عادية بدون حليب، أو عند تناوله مع وجبة فطور غنية بالدسم والكالسيوم. تم تفسير عدم وجود تأثير غذائي سلبي بوجود أيونات مخلبية في وجبة الإفطار الغنية بالدسم والكالسيوم بعدم توفر أيونات الكالسيوم الحرة لاستخلاب الأدوية بسبب احتمال احتجاز الكالسيوم في مكونات الوجبة المختلطة. على الرغم من أن معظم الفلوروكينولونات تتمخلب مع أيونات متعددة التكافؤ لكن لا يتم دائماً ملاحظة التفاعلات بين الحليب والفلوروكينولونات؛ على سبيل المثال نادراً ما يتأثر مدى امتصاص إنوكساسين وأوفلوكساسين عند البشر بعد تناوله مع الحليب عند المقارنة بين وجبة إفطار قياسية تحتوي على الحليب وأخرى خالية من الحليب. يتمخلب الدواء المضاد لاضطراب النظم السوتالول مع الأيوانات متعددة التكافؤ ويظهر تأثير غذائي سلبي عند تناوله مع الحليب (انخفض AUC بنسبة 27٪ وCmax بنسبة 33٪) والوجبات التي تحتوي على الحليب (انخفضت AUC بنسبة 37٪ وCmax بنسبة 40٪)؛ تجدر الإشارة هنا إلى أن مستويات الدواء التي تحققت للسوتالول المأخوذ مع الحليب كانت أعلى مقارنة بالوجبات الحاوية على الحليب.



الشكل 11. متوسط تراكيز المصل [ميكروغرام/مل] بعد إعطاء 300 ملغ من ديميكلوسيكلين مع الماء (○)، بعد وجبة خالية من الألبان (■)، وبعد تناول 240 مل من الحليب (△).

تم عرض تداخل غذاء (حليب)-دواء مع الإستراموستين بسبب تكوين معقد كالسيوم ضعيف الامتصاص. انخفض امتصاص الدواء بشكل ملحوظ مع الحليب مقارنة بالماء منخفض الكالسيوم، ووجبة فطور منخفضة الكالسيوم مع انخفاض AUC بنسبة 63٪ و43٪ على التوالي.

آلية أخرى للتداخلات الدوائية المتعلقة بالحليب هي محتوى البروتين النوعي للحليب عند مقارنته بالوجبة المرجعية، مع كون الكازئين المساهم الرئيسي في إجمالي محتوى بروتين الحليب بحوالي 85٪. على أية حال إن محتواه النسبي في جزء البروتين للوجبة القياسية أقل بكثير (18٪). يتم تحديد ارتباط الدواء بالبروتينات الموجودة في الحليب بشكل أساسي من خلال ارتباط الدواء بالكازئين وتم العثور على ارتباط خطي بين ارتباط الدواء بمحاليل الكازئين والحليب في العديد من الأدوية. ربطت دراسات ارتباط الدواء في الزجاج التي أجريت باستخدام حليب منزوع الدسم وكامل الدسم نسبة تركيز الدواء المرتبط بالحر إلى حب الدواء للدسم. تماشياً مع الدراسات في الزجاج والتي تظهر أن ما يصل إلى 52٪ من الفينيتوئين كان مرتبطاً بمكونات الحليب منزوع الدسم، أدى إعطاء الفينيتوئين عند البالغين الأصحاء إلى تقليل المساحة تحت المنحنى بمقدار النصف عند تناوله مع الحليب. وفقاً لهذه النتائج، كشفت التحقيقات السريرية التي تهدف إلى تحديد تأثير الكربوهيدرات، الدهون أو البروتينات في التعرض للفينيتوين أن امتصاص الدواء ينخفض فقط بعد تناول البروتين.

قد يؤدي التفاعل غير المعتاد بين الدواء والحليب فيما يتعلق بالدواء المركد للخلايا 6-مركابتوبورين واستقلابه عبر إنزيم كزانتين أوكسيداز إلى تقليل التعرض للدواء. بسبب التراكيز العالية من الكزانتين أوكسيداز في الحليب، قد يؤدي الإعطاء المشترك إلى زيادة تعطيل الدواء؛ وبالتالي اقترح المؤلفون فصل أزمنة (المباعدة) تناول 6 ميركابتوبورين والحليب.

7.3 الإيتانول

يعتبر الإيتانول (الكحول) أحد أكثر الأدوية القانونية استخداماً في العالم، وبالتالي يمكن أن تحدث تداخلات محددة مع بعض الأدوية. على أية حال يجب دائماً اعتبار أن تناول الكحول يؤدي أيضاً إلى العديد من التغييرات في فيزيولوجيا الجهاز الهضمي البشري، وبالتالي قد تحدث تفاعلات غير نوعية عند إعطاء الدواء تساهم أيضاً في التأثير الملحوظ.

7.3.1 التداخلات مع الدواء

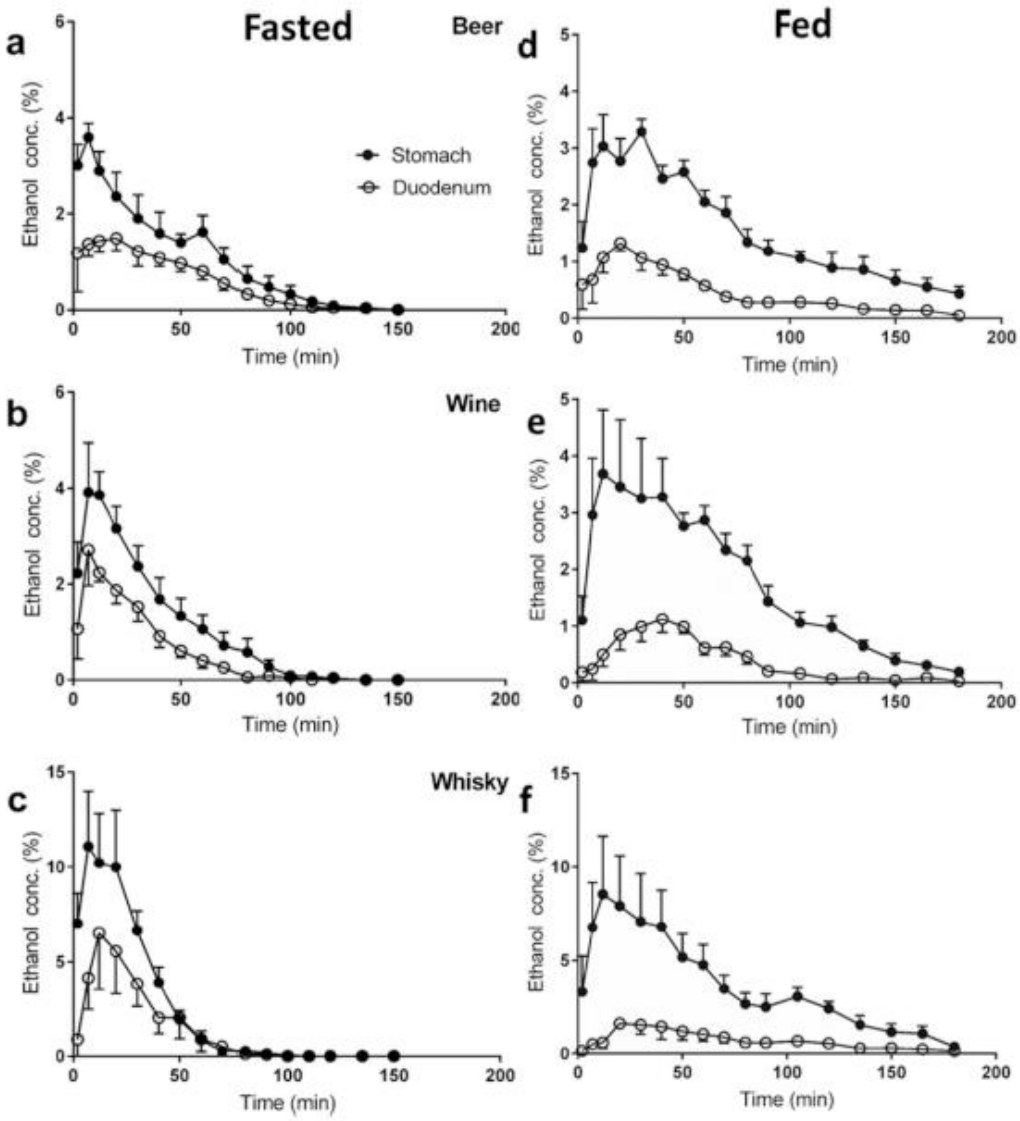
يمكن أن يؤثر استهلاك الكحول على عمليات الانحلال والامتصاص، ولكن يمكن أن يكون له أيضاً تأثيرات لاحقة على عملية الاستقلاب والإطراح.

عند المقارنة مع تناول الماء يمكن أن تكون انحلالية المركبات المحبة للدسم (BCS class II / IV) في السوائل اللمعية أعلى بوجود الإيتانول، مما يؤدي إلى تدرج تركيز أعلى بين السائل اللمعي والبلازما. نتيجة لذلك توجد تراكيز أعلى في البلازما بسبب امتصاص الأمعاء للدواء بشكل سريع وفعال.

قامت مجموعات مختلفة بدراسة تأثير الكحول على الانحلال الظاهري (Sapp) وامتصاص تسعة مركبات محبة للدسم في حالة صيام محاكية للسائل المعدي (FaSSGF) بوجود 0٪ و20٪ إيتانول (pH 2.5). أظهرت هذه التجارب أن الإيتانول يسبب زيادة كبيرة في الانحلالية للمركبات غير المتأينة (تصل إلى 14 مرة أعلى) ولعدة أحماض ضعيفة (تصل إلى 13 مرة أعلى)، تمت زيادة الامتصاص المعوي أيضاً بالنسبة للمركبات غير المتأينة مثل الفيلوديبين أو الغريزوفولفين. لوحظ في حالة الفيلوديبين امتصاص معوي أعلى بمقدار مرتين (بناءً على محاكاة امتصاص مجزأ in silico في GI-Sim). في المقابل لا تؤدي زيادة الانحلال للأحماض الضعيفة مثل الإندوميتاسين أو الإيبوبروفين إلى زيادة الامتصاص. أوضح المؤلفون هذا التأثير من خلال الانحلالية العالية لهذه المركبات في الأمعاء حيث تتأين الأحماض الضعيفة. بالتالي كانت الأدوية قطبية

للغاية بحيث لا يمكنها عبور الغشاء الحيوي. لم تتأثر انحلالية الأسس الضعيفة (ديبيريداموول، سيناريزين) بوجود الإيتانول لأنها تتأين بشكل كامل بدرجة pH المعدة.

درس نفس المؤلفين أيضاً تأثير الإيتانول على الانحلالية الظاهرية لـ 22 مركب ضعيف الانحلال في السائل المعوي المحاكي لحالة الصيام (FaSSIF)، والذي أضافوا إليه 0٪، 5٪ و20٪ من الإيتانول (pH: 6.5). كان تأثير 5٪ من الإيتانول على الانحلال ضئيل لمعظم المركبات. في المقابل وبالنسبة لـ 13 من 22 مركب لوحظ زيادة بمقدار ثلاثة أضعاف للانحلالية بوجود 20 ٪ من الإيتانول. كانت الزيادة في الانحلالية أكبر للمركبات المعتدلة والحمضية مقارنة بالمركبات الأساسية التي أظهرت تأثيراً أكثر نوعية للمركبات. أشار المؤلفون إلى أن زيادة انحلالية المركبات في الأمعاء الدقيقة ربما تكون مؤقتة بسبب التمديد السريع وامتصاص الإيتانول في الأمعاء الدقيقة. يتماشى هذا الاقتراح مع الدراسة التي أجراها Rubbens الذي بحث عن تراكيز الإيتانول داخل اللمعة لدى متطوعين أصحاء صائمين وأطعموا بعد تناول المشروبات الكحولية (الشكل 12). لوحظ بعد استهلاك البيرة، النبيذ أو الويسكي تراكيز معوية منخفضة وسريعة الانخفاض للإيتانول. لم تصل تراكيز الإيتانول داخل الاثني عشر إلى مستويات عالية بما يكفي للتأثير على الانحلالية الموضعية للدواء كما ذكر سابقاً من قبل Fagerberg.



الشكل 12. تركيز الكحول في المعدة والأمعاء الدقيقة بعد تناول 500 مل من البيرة، 200 مل من النبيذ و80 مل من الويسكي. تم إعطاء المشروبات الكحولية المختلفة تحت ظروف الصيام (يسار) والتغذية (يمين).

لا يزيد الإيتانول من امتصاص أدوية الصف الثاني وفق تصنيف BCS فحسب بل يزيد أيضاً من تلك التي تنتمي إلى الصف الأول لـ BCS (عالية الانحلالية، عالية النفاذية). تم إثبات ذلك من خلال دراسة أجراها Hayes في سبعة مواضيع حيث تضاعف متوسط Cmax البلازمي للديازيبام تقريباً بعد شرب 30 مل من محلول يتكون من 50٪ إيتانول و50٪ ماء مقطر. علق Fagerberg أنه على الرغم من أن هذا الدواء ينتمي إلى الصف الاول، فإن الديازيبام لا يظهر انحلالية عالية جداً في الوسط المعوي (مقارنة بالجرعة المعطاة). لذلك بوجود الكحول قد ينحل الديازيبام بسرعة وسيتم امتصاصه بسرعة. هذه الحقيقة ليست غير مهمة لأن الديازيبام غالباً ما يتم مشاركته مع الكحول. أفاد المعهد الوطني لتعاطي المخدرات منذ 40 عاماً أن

الكحول كان السبب الأكثر شيوعاً لدخول الطوارئ عن طريق تعاطي المخدرات. إذا كان السبب هو تناول الكحول مع المخدرات، فإن الديازيبام كان الدواء الأكثر شيوعاً.

بعد الامتصاص الجهازي يتم استقلاب الإيتانول عن طريق alcohol dehydrogenase (ADH) وCYP2E1 الذي يعد إنزيم مسؤول أيضاً عن التحول الحيوي للجزيئات الغريبة والأحماض الدسمة. لذلك يمكن أن تحدث تفاعلات حركية دوائية هامة سريرياً مع الإيتانول أيضًا عند إعطاء الأدوية التي تشكل ركائز لهذه الإنزيمات. لحسن الحظ يشمل هذا فقط عدد محدود من الأدوية مثل الباراسيتامول أو التيوفيلين.

7.3.2 التداخلات مع مستحضرات الأدوية الفموية

يمكن أن يتأثر مخطط تحرر الدواء لبعض المنتجات الدوائية بشدة من خلال الإعطاء المتزامن للكحول مع الدواء. يمكن أن يحدث التغيير في تحرر الدواء بوجود الكحول بسبب الدواء نفسه (على سبيل المثال تغيرات الانحلالية للدواء أو السواغات) و/أو بسبب البيئة التي يتم فيها تحرر الدواء (على سبيل المثال تحفيز إفراز الحمض). يعتمد مدى تأثير الكحول على تحرر الدواء على (1) مدة التعرض و(2) حجم وتركيز الكحول الذي يتم تناوله. يتم تحديد حجم وتركيز الكحول الحالي في الجهاز الهضمي (GI) بشكل أساسي من خلال معدل الشرب وطبيعة المشروبات الكحولية.

في الحياة اليومية غالباً ما يتم الجمع بين الكحول والمخدرات وخاصة الأدوية المسكنة مثل المواد الأفيونية (تأثير تآزري). يضمن الإيتانول أن يكون المرضى أقل وعياً بالألم أو يقلل من التوتر المرتبط بالألم. منذ الاستهلاك العالمي للمسكنات واتباع تفاعل تم الإبلاغ عنه مؤخراً وربما قاتل للإيتانول مع Palladone، ركزت الكثير من الدراسات المنشورة على التداخلات بين الكحول ومنتجات الأدوية. أثارت حادثة Palladone اهتمام الصناعة والأوساط الأكاديمية بإجراء المزيد من الأبحاث المتعلقة بالكحول والمستحضرات معدلة التحرر (CR).

تعتبر اختبارات الانحلال ضرورية للتحقق مما إذا كانت مستحضرات CR حساسة للإيتانول أم لا. يمكن أن يؤثر التناول المتزامن مع الإيتانول على التوافر الحيوي لمستحضر CR وفي أسوأ الحالات يمكن أن يتسبب الكحول بحدوث إغراق بالجرعة. يمكن أن تكون الاختبارات في الزجاج مفيدة للتنبؤ بآثار تداخلات معينة بين الكحول ومستحضرات الأدوية في الجسم الحي. نادراً ما يتم إجراء دراسات PK على الإنسان والتي تتضمن الإيتانول بسبب المخاطر المحتملة لحدوث آثار جانبية خطيرة لدى المرضى.

7.4 الغذاء الوظيفي

عادة ما يعتبر الغذاء وظيفياً إذا كان يؤثر بشكل مفيد على وظيفة أو أكثر من الوظائف المستهدفة في الجسم بما يتجاوز التأثيرات الغذائية الكافية، بالطريقة التي تتعلق إما بتحسن الحالة الصحية و/أو الحد من مخاطر المرض. يجب أن تبقى الأطعمة الوظيفية أطعمة ويجب أن تظهر آثارها عند تناولها كجزء من النمط الغذائي العادي. يمكن أن يكون الغذاء الوظيفي غذاء كامل طبيعي: غذاء معالج تمت إضافة مادة فعالية حيوياً إليه (مثل المعادن والفيتامينات أو غيرها من المركبات الفعالة حيوياً) (غذاء مدعم)، وطعام تم فيه تعديل مستوى النشاط الحيوي الطبيعي. يرد في الجدول 2 أمثلة عن الفئات الرئيسية للمواد الحيوية التي يمكن العثور عليها في الأطعمة الوظيفية، مصادرها وفوائدها الصحية المحتملة.

الجدول 2. الفئات الرئيسية من المكونات الفعالة حيوياً في الأطعمة الوظيفية.

المكون الفعال حيوياً	المصدر	الفائدة الصحية
البروبيوتيك (Lactobacillus, Bifidobacterium)	منتجات الألبان	تعديل ميكروفلورا الأمعاء، تحسين صحة الجهاز الهضمي
عديدات الفينول (anthocyanidins, catechins, flavonoids, tannins)	الفاكهة، الخضروات، خلاصات النباتات، الأغذية المدعمة	تأثير مضاد للأكسدة، خصائص مضادة للسرطان، خطر مخفض للأمراض القلبية الوعائية
الكارتينوئيدات (β-carotene, α-carotene, lycopene, lutein, astaxantine)	الفاكهة، الخضروات، خلاصات النباتات، الأغذية المدعمة	تأثير مضاد للأكسدة، تأثير مضاد للسرطان
الألياف الغذائية (soluble, insoluble, fructo-	الحبوب، الفاكهة، الفطور	تاثير مضاد للسرطان، تخفيض خطر الأمراض القلبية

oligosaccharides)		الوعائية، تأثيرات معدلة للمناعة، تأثيرات خافضة للكولسترول، تأثير ملين، تأثير بريبيوتيك
ستيرولات وستانولات النبات	الحبوب، الأغذية المدعمة	تأثير خافض للكولسترول
إيزوفلافونات الصويا (daidzein, genistein)	الأطعمة المعتمدة على الصويا	تخفيف أعراض سن اليأس، تأثير مضاد للسرطان، خفض التاثيرات القلبية الوعائية
الحموض الدسمة (3-n linolenic,) eicosapentaenoic acid, (docosahexaenoic acid	الأسماك الدسمة، الأغذية المدعمة	تقليل مخاطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، تخفيض مستويات الشحوم الثلاثية، تحسين الوظائف العصبية
حمض لينوليئيك المقترن	اللحم، ومنتجات الألبان	تأثير مضاد للسرطان (سرطان الثدي)
الغلكوزينولات والإندولات	خضروات الفصيلة الصليبية	تأثير مضاد للسرطان
مركبات الكبريت العضوية	الثوم	معدلات مناعية، مضادة للسرطان، خافضة للكولسترول

تُبذل حالياً جهود كبيرة للتوصل إلى إجماع حول المفاهيم العلمية للأغذية الوظيفية من خلال استخدام الأدلة الداعمة القائمة على العلم حول التأثيرات الإيجابية على الوظائف الفزيولوجية، على سبيل المثال من خلال العمل المتضافر FUFOSE في أوروبا. من ناحية أخرى هناك حاجة إلى إجراءات إضافية من أجل النظر بشكل مناسب في بعض جوانب السلامة للأغذية الوظيفية. ترتبط قضايا السلامة الرئيسية بالأغذية

الوظيفية التي تحتوي على مستخلصات نباتية معقدة ولها فعاليات حيوية لا توجد عادة في الأطعمة أو موجودة بتراكيز أقل بكثير. يجب أن تأخذ اعتبارات السلامة في الحسبان سميتها الحادة/المزمنة، إمكانية التحسس وكذلك قدرتها على زيادة مخاطر التداخلات بين الغذاء والدواء.

7.4.1 المركبات عديدة الفينول (البوليفينول)

توجد مركبات البوليفينول بشكل طبيعي في مجموعة متنوعة من الأطعمة، على أية حال يزداد محتواها وتنوعها بشكل إضافي في الأطعمة الوظيفية المغناة بالمستخلصات النباتية. يمكن إضافتها إلى الأطعمة التقليدية لممارسة خصائصها المحتملة المعززة للصحة، ولكن يمكن أيضاً استخدامها كمضافات غذائية طبيعية (مواد حافظة ومضادات أكسدة). كما ذكرنا سابقاً فإن تعقيد تركيبها الكيميائي ومستويات تركيزها فوق تلك الموجودة عادة في الطعام يزيد من احتمال حدوث تداخلات دوائية-غذائية مهمة سريرياً. نظراً للتأثيرات المضادة للسكر، المضادة للتخثر، والخافضة لضغط الدم وغيرها من الخصائص المعززة للصحة لعديدات الفينول المستخدمة كمكونات غذائية وظيفية، فإن التداخلات الدوائية الديناميكية ممكنة مع فئات معينة من الأدوية. تشمل معظم التداخلات المعروفة إنزيمات استقلاب الدواء (المرحلة الأولى والمرحلة الثانية) ونقل البروتينات. يخضع البوليفينول لتحول حيوي واسع النطاق ويظهر ألفة كبيرة تجاه نواقل الإخراج (التدفق) في القناة الهضمية لذلك فإن توافرها الحيوي محدود ولكن احتمالية تداخل الحرائك الدوائية مع الأدوية على مستوى القناة الهضمية عالية. من بين إنزيمات المرحلة الأولى من المعروف أن CYP3A4 هو الإنزيم الرئيسي الذي يشارك في الاستقلاب المعوي والكبدي للأدوية وتتراكم البيانات الخاصة بتداخلات غذاء-دواء التي تشمل CYP3A4. في معظم الحالات يثبط البوليفينول الغذائي فعالية CYP3A4 ويزيد الجرعة الفعلية للدواء، على الرغم من أن الكيرسيتين والجينيستين وبعض الفلافونات تنتج تأثيرات معاكسة عن طريق تنشيط الإنزيم. يتم استقلاب إيزوفلافونات الصويا والفلافونوئيدات الممتيلة (apigenin) على نطاق واسع بواسطة النظائر CYP1A و1B وهو ما يمثل جزئياً فعاليتهم المضادة للسرطان ولكن أيضاً يزيد احتمالية تداخلهم مع الأدوية. يثبط كاتشين الشاي الأخضر فعالية العديد من إنزيمات CYP، ولكنه يخضع أيضاً لميتلة واسعة النطاق، اقتران بالغلكورونيد، والكبريتات مما يؤثر على فعالية إنزيمات المرحلة الثانية. تحدث تداخلات مهمة أيضاً على مستوى بروتينات النقل (ABC) التي تلعب دوراً رئيسياً في تحديد امتصاص الدواء، إطراحه ودخول الدواء في بعض الأجزاء المهمة من الناحية الدوائية.

تتفاعل هذه النواقل بشكل كبير مع مركبات الفلافونوئيد الغذائية وتؤثر بهذه الطريقة على التوافر الحيوي للعوامل المضادة للسرطان، الأدوية القلبية، مثبطات البروتيازلفيروس نقص المناعة البشرية، مثبطات المناعة، المنشطات والعديد من الأدوية الأخرى. يسرد الجدول 3 بعض الأمثلة على

البوليفينول/المستخلصات النباتية التي يشيع استخدامها في إنتاج الغذاء الوظيفي وتداخلاتها المحتملة مع الأدوية.

الجدول 3. أمثلة على التفاعلات الدوائية المحتملة مع مادة البوليفينول / المستخلصات النباتية المستخدمة كأغذية وظيفية.

مستخلص النبات	المكون الفعال	التأثير/ات	الأدلة الرئيسية للتداخلات
الشاي الأخضر (Camellia sinensis)	الكاتشينات (epigallocatechin-3-gallate)	فعالية مضاد للصفيحات، تثبيط ناقلات الأدوية (OATP1A1)، تثبيط CYP1A1، CYP1A2، CYP2B6، CYP2C8، CYP2C9، CYP2D6، CYP3A4، UGT1A1 وUGT1A4	الكافئين Tizanidine الكوكائين الموضعي الكوكائين الأنفي
بذور العنب	Resveratrol	تثبيط CYP3A4 المعوي، تثبيط CYP2C9 وCYP2D6، تحفيز ضعيف لـ CYP1A2	لم يتم الإبلاغ
الكركم (Curcuma longa)	كركمينوئيدات (curcumin)	تأثير مضاد للتخثر، تأثير خافض للسكر الدم، تأثير مضاد للإستروجين، تثبيط CYP1A1، CYP1A2	Talinolol

		و CYP3A4، تثبيط ناقل الدواء (p-gp)	
الصويا (Glycine max)	إيزوفلافونات (genistein, daidzein) تيرامين (في منتجات الصويا المخمرة)	الارتباط بمستقبلات الاستروجين، تأثير مدر للبول، تأثير خافض لسكر الدم، تثبيط إنزيمات CYP1A، CYP1B و CYP2، التحول الحيوي (التنشيط) عن طريق البكتيريا المعوية الاستقلاب بواسطة MAO	عوامل مضادة للأروماتاز الأدوية المحفزة لـ CYP3A4: إنكورافينيب، فينيتوكلاكس، غوانفاسين مثبطات MAO: phenelzine, tranylcypromine
السلبين المريمي (*Silybum marianum*)	سيليمارين	تأثير خافض للغلوكوز لمرضى السكري من النوع 2، تثبيط UGT، تثبيط CYP2C9 و CYP3A4	لم يتم الإبلاغ
عشبة القديس جون (Hypericum perforatum)	Hypericin, hyperforin	تحريض CYP3A4، تحريض CYP1A2، CYP2C9، CYP3A4، ناهض للسيروتونين	ركائز CYP3A4 المختلفة، على سبيل المثال: ديجوكسين، نيفيديبين، تالينولول، فيراباميل، إندينافير، سيكلوسبورين، تاكروليموس، ركائز CYP2C9: أوميبرازول
إكليل الجبل	مشتقات حمض	تثبيط تراكم الصفيحات	لم يتم الإبلاغ

(Rosmarinus officinalis)	الكافئيك، حمض الروزمارينيك	الدموية، تحريض CYP1A1 وCYP1A2	
الزعتر البري (*Thymus vulgaris*)	تيمول، كارفاكول، أبيجينين، لوتيولين، حمض الكافئيك	تثبيط أستيل كولين إستراز، تأثيرات مضادة لتكدس الصفيحات	لم يتم الإبلاغ

7.4.2 مركبات الكبريت العضوي

مركبات الكبريت العضوية (OSC) عبارة عن مركبات وظيفية موجودة بشكل رئيسي في مجموعتين من الخضروات: الثوم والبصل (التي تحتوي على سلفوكسيدات S-alk (en) yl-L-cysteine sulfoxides) والملفوف، القرنبيط واللفت (التي تحتوي على S-alk (en)yl-L-cysteine sulfoxides). تشير الدراسات الوبائية إلى وجود ارتباطات إيجابية لاستهلاكها مع انخفاض خطر الإصابة بالسرطان وأمراض أخرى. بسبب الفعالية المضادة للصفيحات، خفض الغلوكوز، والخصائص الخافضة للضغط فقد يعزز الثوم والبصل الآثار (الضارة) لمضادات التخثر، مضادات السكر والأدوية الخافضة للضغط. يثبط الثوم (مستخلصات) CYP2E1 ويحفز CYP3A4 ويجب استخدامه بحذر عند المرضى الذين يتناولون الأدوية التي يتم استقلابها بواسطة هذه الإنزيمات (الباراسيتامول ، الكلورزوكسازون، والمخدرات؛ حاصرات قنوات الكالسيوم، عوامل العلاج الكيميائي، مضادات الفطور، القشرانيات السكرية وغيرها). تشير الدلائل المستمدة من الأبحاث التي أجريت في الجسم الحي إلى أن استهلاك البروكلي يحفز إنزيمات CYP1A2 وCYP2A6 لذا من الناحية النظرية قد يزيد البروكلي من عملية الاستقلاب ويقلل من مستويات بعض الأدوية.

7.4.3 البولي سكريدات غير النشوية والكبريتية

توجد عديدات السكاريد غير النشوية والكبريتية مثل الفوكويدان في الفطر الطبي وبعض الأعشاب البحرية. نظراً لخصائصها المعززة للصحة يتم استخدامها بشكل متزايد كمكونات غذائية وظيفية جديدة بشكل أساسي بشكل مستخلصات الفطر الطبية. بالنظر إلى أن الأبحاث السريرية تظهر أن تناول عديد السكاريد فطر دجاجة الغابة (الميتاكي) يمكن أن يخفض نسبة الغلوكوز في الدم نظرياً، فإن الجمع بين فطر الميتاكي والأدوية المضادة لمرض السكر قد يزيد من خطر الإصابة بنقص سكر الدم. في تقرير حالة واحدة زاد فطر

الميتاكي من التأثيرات المضادة للتخثر للوارفارين على الأرجح بسبب عديد السكاريد المكون من فطر الميتاكي الذي يسبب انفصال الوارفارين عن البروتين. نظراً لأن الأدلة المختبرية تشير إلى أن مستخلصات فطر شيتاكي قد تحفز وظيفة المناعة، فإن تناول فطر شيتاكي قد يقلل من آثار العلاج المثبط للمناعة.

7.4.4 البروبيوتيك

تعتبر البروبيوتيك من المكونات الوظيفية الرئيسية للزبادي، على الرغم من وجودها في الوقت الحاضر أيضاً في أنواع أخرى من الأطعمة. كما هو مذكور في القسم 7.2 يجب عدم تناول منتجات الألبان (كالزبادي) مع بعض المضادات الحيوية مثل سيبروفلوكساسين أو التتراسيكلين لأنها تقلل بشكل كبير من امتصاص الدواء. يرتبط هذا التأثير بالكاتيونات ثنائية التكافؤ ولكن ليس بالبروبيوتيك. على أية حال يمكن لبعض السلالات البكتيرية في الزبادي أن تسبب التهابات عند المرضى الذين يتناولون الأدوية التي تثبط الجهاز المناعي، بينما قد يؤدي تناول بعض المضادات الحيوية أو مضادات الفطريات في نفس الوقت إلى تقليل فعالية البروبيوتيك. إن قدرة البروبيوتيك على تغيير التوافر الحيوي للأدوية قد تكون أكثر أهمية بكثير كما هو واضح من الكمية المتزايدة من البيانات العلمية التي تشير إلى أن استقلاب الدواء في الأمعاء قد يسبب تغيرات كبيرة في الديناميكا الدوائية والسمية التي يسببها الدواء، لذلك يجب اعتبار التغييرات التي يسببها البروبيوتيك للميكروبيوم المضيف مصدر مهم محتمل للتداخلات الهامة سريرياً ويجب دراستها عن كثب في المستقبل (انظر القسم 3.5).

8 مساهمة الصياغة في تداخلات دواء-غذاء

يؤدي تناول الطعام إلى إحداث تغييرات ديناميكية في تركيب وأحجام السوائل اللمعية بالإضافة إلى أنماط حركية الجهاز الهضمي التي تؤثر في النهاية على سلوك منتجات الأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم. تم وصف التغييرات الرئيسية التي يسببها استهلاك الغذاء بشكل شامل في الأقسام السابقة من هذه المراجعة، على أية حال ستتم مناقشة الاستراتيجيات الرئيسية للتغلب على تأثيرات الغذاء عن طريق الصياغة هنا. يمكن أن تكون عواقب تأثيرات الغذاء معقدة وإشكالية، لذلك يجب أن يكون للمنتج الدوائي الذي يتم تناوله عن طريق الفم نفس التوافر الحيوي بغض النظر عن حالة التغذية أو الصيام. بشكل عام يوجد ثلاثة مناهج عند تحديد تأثيرات الغذاء يمكن أن ينفذها مطورو الأدوية أو علماء التنظيم للتخفيف من

تأثير الغذاء: 1) النظر في جزيء دوائي بديل لن يظهر تداخل مع الغذاء، إن هذه الطريقة معقدة، باهظة الثمن ويمكن أن تؤخر عملية تطوير الدواء؛ 2) تطبيق تعليمات محددة حول كيفية تناول الدواء فيما يتعلق بالغذاء، على الرغم من أن هذا مقيد وقد يتداخل مع حياة المريض اليومية أو 3) تصميم صيغة تتغلب على التأثير الكلي للغذاء. بالمقارنة مع الاستراتيجيات الأخرى المتاحة تعتبر الأخيرة هي الحل الأكثر عملية للتحايل على التداخلات الغذائية المحتملة.

يمكن أن تؤدي التداخلات بين الغذاء والدواء إلى تأثير غذائي إيجابي حيث يزيد استهلاك الغذاء من التوافر الحيوي للأدوية مثل الأدوية ضعيفة الانحلال التي يتم تقديمها كصيغ آنية التحرر. بالإضافة إلى ذلك يمكن للطعام أن يؤخر تفكك منتجات التحرر الفوري في المعدة كالمضغوطات والكبسولات المكونة من قطعتين والكبسولات وحيدة القطعة. السبب الرئيسي للتأثيرات الغذائية الإيجابية هو الزيادة في انحلالية الأدوية ضعيفة الانحلال في الماء في حالة التغذية. يعمل إطلاق الأملاح الصفراوية ووجود أنواع خارجية حالة مثل الدسم المبتلعة ومنتجاتها الهضمية على تعزيز قدرة الانحلال في السائل الهضمي.

من أجل التخفيف من الآثار الإيجابية يمكن تنفيذ استراتيجيات الصياغة لتعزيز التوافر الحيوي للأدوية في حالة الصيام من أجل مطابقة حالة التغذية، وبالتالي إقصاء تأثير الغذاء. تشمل هذه الأساليب المبعثرات غير المتبلورة والصلبة، والصيغ القائمة على الدسم والمستحضرات النانوية.

في حالات أخرى يمكن أن تسهم تداخلات غذاء-دواء في التأثير السلبي للغذاء الذي يقلل من التوافر الحيوي للأدوية. تشمل الأسباب الأكثر شيوعاً لانخفاض التوافر الحيوي في حالة التغذية التداخلات الفيزيائية والكيميائية المباشرة بين الأدوية (أو المنتجات الدوائية) والغذاء. أحد الأسباب المحتملة لهذا التأثير هو قلة انتشار الدواء في الجهاز الهضمي العلوي اللزج بعد الأكل. يمكن أن تؤدي اللزوجة المتزايدة إما إلى تثبيط تفكك المستحضر الأمر الذي يمنع تحرر الدواء أو يعيق انتشار الدواء إلى الأغشية المماصة للجهاز الهضمي. يمكن أن يكون هذا مشكلة بالنسبة للأدوية ضعيفة النفاذية خاصة تلك التي لها نافذة امتصاص ضيقة حيث أنه بحلول الوقت الذي تنخفض فيه اللزوجة في القناة الهضمية البعيدة تكون نافذة الامتصاص قد تجاوزت وسيتم تقليل الامتصاص. تتمثل الآلية المباشرة الثانية التي يمكن للغذاء من خلالها إعاقة امتصاص الدواء بارتباط الدواء بمكونات الغذاء.

للتغلب على الآثار الغذائية السلبية، يمكن صياغة منتج الدواء ليتحرر في آخر الجهاز الهضمي لتقليل تداخل الدواء مع الوجبة المبتلعة. يتضمن هذا النهج استخدام المستحضرات المعدلة التحرر، وخاصة أنظمة التحرر المؤخر (مثل الملبسة المعوية). على أية حال قد تكون هذه التركيبات أيضاً عرضة للتأثيرات الغذائية فيما يتعلق بالإفراغ المتأخر للمعدة ولها القدرة على إحداث إغراق الجرعة.

يتم تقليل التفاعلات التي تتم بوساطة الغذاء لمستحضر التحرر المعدل بشكل كبير للأنظمة متعددة الجسيمات. علاوة على ذلك يقلل الحجم الصغير والطبيعة المنقسمة للمستحضرات متعددة الجسيمات من مخاطر إغراق الجرعة. على سبيل المثال أدت كريات الإريترومايسين المغلفة المعوية إلى تقلب أقل وتوافر حيوي أعلى عند مقارنتها بالمضغوطات الملبسة معوياً بعد تناول الطعام. تم تحقيق نتيجة مماثلة للتوافر الحيوي الفموي لحمض أسيتيل الساليسيليك عند تناوله كحبيبات ملبسة معوياً والتي تبين أنها أقل تغيراً ولا تتأثر بوجود الطعام على عكس المضغوطات الملبسة معوياً. بشكل عام كلما زاد حجم المستحضر زادت فترة إفراغ المعدة في حالة التغذية، وكذلك زاد التباين.

إضافة إلى تعقيد وجود الطعام فإن توقيت الوجبة يؤثر بشكل أكبر على عبور مستحضرات التحرر المعدل عن طريق الفم. على سبيل المثال أظهرت دراسة بحثت في إعطاء صيغة متعددة الوحدات قبل 30 دقيقة من استهلاك الطعام إفراغاً أسرع للمعدة مقارنة بحالة الصيام. يشير هذا إلى أن استهلاك الطعام يساهم في زيادة حركية المعدة وبالتالي إفراغ المعدة. كما يتم تسريع العبور المعوي الصغير بعد تناول الطعام الأمر الذي يمكن أن يؤثر بشكل أكبر على التوافر الحيوي الفموي؛ على سبيل المثال الاريترومايسين الذي يمتص على النحو الأمثل في الأمعاء الدقيقة كان أقل في حالة التغذية مقارنة بالصيام. تم تأكيد ذلك أيضاً من خلال دراسة التصوير الومضاني بأشعة غاما التي بحثت في عبور المستحضرات في الأمعاء الدقيقة في ثلاث ظروف تغذية مختلفة؛ 1) حالة الصيام (مضغوطة تعطى على معدة فارغة)، 2) حالة التغذية (مضغوطة تُعطى بعد الطعام) و3) قبل التغذية (مضغوطة تُعطى قبل الطعام بـ 45 دقيقة). في ظل نظام التغذية المسبقة كان زمن العبور المعوي الصغير أقصر بشكل ملحوظ (100 دقيقة) بالمقارنة مع الصيام (204 دقيقة) أو ظروف التغذية (210 دقيقة).

كما ذكرنا سابقاً يمكن استخدام أنظمة التحرر المؤخر للتخفيف من الآثار السلبية للغذاء. على سبيل المثال لقد ثبت أن استهداف الترينتين trientine الجزء الأوسط أو السفلي من الأمعاء الدقيقة عن طريق

التلبيس المعوي يلغي التأثيرات الغذائية السلبية التي لوحظت عند إعطائها كمحلول فموي في حالة التغذية. يعزى ذلك إلى تأخر إفراغ المعدة من التركيبة الملبسة المعوية والتحرر البعيد للدواء، وبالتالي تجنب التداخلات الفيزيائية والكيميائية بين الغذاء والدواء. بالمثل عند تناوله على شكل كبسولة تم تقليل التوافر الحيوي لـ DX-9065 في حالة التغذية. تم تصميمه كمضغوطة ملبسة معوياً معدلة التحرر، ومع ذلك فقد تمت زيادة التوافر الحيوي الفموي بنجاح بمقدار 5 أضعاف عن طريق الحد من التفاعلات مع الأملاح الصفراوية، مما يلغي التداخلات الغذائية السلبية. تم في الآونة الأخيرة الإبلاغ عن منتج risedronate الملبس معوياً والذي يوفر إمكانية التناول بأمان مع الطعام. يجب أن تؤخذ منتجات ريزدرونات المسجلة حالياً على معدة فارغة لمنع الدواء من التمخلب بمكونات الطعام. تم تلبيس المضغوطات المعاد صياغتها والتي تحتوي على الدواء وحمض إيتيلين أمينيتراسيتيك (EDTA) بطبقة من البوليمر المعوي الذي يطلق محتوياتها في الأمعاء الدقيقة، وبالتالي التحايل على أجزاء الجهاز الهضمي حيث تحدث تداخلات الدواء والغذاء بشكل ملحوظ. في هذا المستوى يمكن أن يعمل EDTA ككانس لمكونات الطعام مثل أيونات الكالسيوم مما يسمح بالتالي بامتصاص الدواء بحرية.

9 شروط الجرعات الواقعية - اعتبارات تنظيمية

قد يعتمد مدى التداخلات بين الغذاء والدواء على الطريقة التي يتم بها تصنيع المادة دوائية في المنتج الدوائي. بالتالي يمكن أن تكون تعليمات المستخدم (التحذيرات أو التوصيات) الواردة في معلومات المنتج (في أوروبا: SmPC/PL) إما خاصة بالدواء أو خاصة بمنتج معين. يمكن أيضاً أن يكون الأساس المنطقي للتحذيرات الخاصة بتداخلات دواء-غذاء لتعليمات المستخدم في معلومات المنتج متنوعاً تماماً وقد يختلف من صارم إلى متساهل. على سبيل المثال هناك تحذير صارم ومعروف وهو أنه لا ينبغي استخدام المنتج مع أنواع معينة من الطعام، على سبيل المثال بالنسبة لمكملات فومارات الحديد، يُذكر أنه لا ينبغي تناول الحليب، الشاي أو القهوة في غضون 2-3 ساعات بعد تناولها لأن هذا يقلل من الامتصاص. تم تضمين تحذير أقل صرامة لحاصر الكالسيوم النيفيديبين، حيث ذكر أن استخدام عصير الجريب فروت غير محبذ لأن الاستخدام المتزامن للنيفيديبين وعصير الجريب فروت يؤدي إلى زيادة التركيز البلازمي والتأثير طويل الأمد. بالنسبة لليفوتيروكسين يتم تضمين تحذير أكثر تساهل من خلال النص على أن الامتصاص من

الأمعاء قد ينخفض عن طريق الأطعمة المحتوية على فول الصويا والألياف، وقد تكون هناك حاجة إلى تعديل الجرعة خاصة عند بدء أو إيقاف المنتجات المحتوية على الصويا. في جميع الحالات تعتمد صرامة النصيحة في SmPC على علاقة PK/PD والعواقب السريرية فيما يتعلق بالفعالية والأمان. يجب أيضاً الاعتراف بأن التحذيرات قد لا يتم تضمينها في تعليمات المستخدم بسبب نقص البيانات أو لمجرد أن SmPC/PL قديم.

قد تشير تعليمات المستخدم أيضاً إلى أنه يجب تناول المنتج عن قصد مع الطعام أو الشراب، مما يعني في الواقع وجود تعليمات. يتم القيام بذلك عادة لتغيير الامتصاص عمداً أو للتخفيف من الآثار الجانبية. على سبيل المثال يجب تناول الأدوية غير الستيرويدئية المضادة للالتهابات مثل الديكلوفيناك أو المضاد الحيوي أموكسيسيلين/حمض الكلافولانيك قبل أو أثناء الوجبة لتقليل خطر الإصابة بأمراض المعدة. الـ Acamprosate دواء يستخدم في علاج إدمان الكحول، هو دواء آخر يجب تناوله مع الطعام. على نحو متزايد يتم الاستقصاء في تناول الأدوية مع مضادات الأكسدة التي توجد في الطعام للحماية من الآثار الجانبية للأدوية المطفرة مثل السيسبلاتين أو الميتوتريكسات.

في أوضاع العالم الواقعي يعتبر العديد من المرضى وأخصائيي الرعاية الصحية أن عدم وجود تحذير أو نصيحة بشأن التناول المشترك لمنتج دوائي مع طعام أو شراب يعني عدم وجود أي منها. عادةً ما يستخدمون هذا الفهم لاعتبار أنه لا توجد مشكلة في إعطاء منتج دوائي مع طعام (نصف صلب) أو شراب على ملعقة أو مزج المنتج خلال الوجبة الكاملة أو كوب كامل من أي مشروب آخر غير الماء. بالمثل لا يعتبر تعديل المنتج مشكلة على سبيل المثال سحق المضغوطات أو فتح الكبسولات. يتم اعتماد جميع طرق الإعطاء هذه بشكل شائع لتسهيل أو ضمان البلع الآمن، على سبيل المثال عند الأطفال الصغار أو المرضى الذين يعانون من مرض شديد أو عند المرضى الذين يواجهون مشاكل في الإدراك مثل الخرف على سبيل المثال. تُستخدم هذه الطرق أيضاً عند الأطفال بشكل شائع لتحسين الطعم، ولكن هذا السبب أقل أهمية عند البالغين (الأكبر سناً). عندما تصبح تعديلات المنتج و/أو الإعطاء المشترك أو المزج مع الطعام أو الشراب غير ممكن لضمان بلع سهل وآمن، أو لسهولة التأثير، يمكن أيضاً إعطاء المنتجات الدوائية من خلال أنبوب تغذية في حالات نادرة، يمكن أيضاً استخدام الطعام أو الشراب لتغطية تناول الدواء.

لا يأخذ المرضى وأخصائيي الرعاية الصحية في الاعتبار في كثير من الأحيان أن المزج يجب أن يستخدم فقط عندما يكون الإعطاء المشترك أمراً لا مفر منه، حيث إنه ينطوي على مخاطر ألا يبتلع المريض الوجبة بأكملها أو يشرب الكوب الممتلئ، وبالتالي لا يأخذ كامل كمية الجرعة. يتعرض المرضى أيضاً لخطر أكبر لتطور الاستياء من الطعام عندما يتأثر طعم الوجبة بأكملها بدلاً من ملعقة واحدة من الطعام أو الشراب. من منظور تنظيمي إن عدم وجود تعليمات يعني أن المنتج يجب أن يؤخذ بمفرده أو مع بعض الماء فقط، وذلك لأن الإعطاء المشترك أو المزج يعني وجود اتصال مباشر بين المنتج الدوائي والغذاء، والذي قد يكون له تأثير على مادة الدواء نفسها (مثل الثبات أو التغيرات في حجم الجسيمات) أو الخصائص المحددة للصيغة (على سبيل المثال التلبيس، الجسيمات الشحمية ... إلخ). لهذا السبب يُفضل التناول المتزامن على المزج، حيث يزداد زمن التلامس والمساحة بشكل كبير في حالة المزج. يجب أيضاً مراعاة مخاطر انسداد الأنبوب في الحالات التي يتم فيها استخدام الطعام لإعطاء منتج دوائي من خلال أنبوب تغذية معوي.

قد تقبل الشركات أنه في ظروف العالم الحقيقي، فإن الإعطاء المشترك لمنتج دوائي مع الطعام أو الشراب أمر لا مفر منه في بعض الأحيان. على هذا النحو يجب على شركات الأدوية أن تهدف إلى النظر في تطوير منتجات دوائية جديدة مع أخذ الإعطاء المشترك مع الطعام بعين الاعتبار، خاصة للاستخدام عند الأطفال أو كبار السن. بالتالي قد تقرر الشركات طواعية تقديم تعليمات للمستخدم لطريق إعطاء بديل يتضمن التناول المشترك لمنتجها مع طعام (نصف صلب) أو شراب. يجب التمييز بوضوح بين هذه التعليمات حول الإعطاء المشترك ومزج منتج الدواء مع الطعام أو الشراب عن التعليمات القياسية لأخذ المنتج بمفرده أو مع بعض الماء أثناء الوجبة. على سبيل المثال تشير التعليمات القياسية لكبسولات CREON 25.000 إلى أنه يمكن تناولها أثناء أو بعد أي وجبة مباشرة. على أية حال يمكن أيضاً فتح الكبسولات لتسهيل البلع. يجب بعد ذلك مزج محتوى الكبسولة (أي الحبيبات الملبسة) مع الأطعمة الحمضية ($pH \leq 5.5$) مثل صلصة التفاح، الزبادي أو عصير الفاكهة حتى لا تؤثر على التلبيس المعوي. تنطبق نفس التعليمات على العديد من التركيبات المقاومة للجهاز الهضمي إذا تم تناولها بشكل مشترك أو مزجها مع الطعام أو الشراب حيث توجد حاجة لضمان مقاومة الجهاز الهضمي.

10 الاستنتاجات

كشفت هذه المراجعة أن الإعطاء المشترك للطعام أو الشراب يمكن أن تؤثر على تحرر الدواء (حجم وتركيب السوائل اللمعية، أزمنة العبور، والحركية)، الامتصاص (ناقلات الامتصاص والتدفق)، والتوزع (النقل اللمفاوي للأدوية، البروتين الشحمي، والارتباط ببروتينات البلازما)، الاستقلاب والإطراح (إنزيمات استقلاب الدواء ونواقل الأدوية). علاوة على ذلك اقترحت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن الميكروبيوم يمكن أن يكون عامل مكمل آخر للتوافر الحيوي للأدوية الفموية والحركية الدوائية. فيما يتعلق بتداخلات عذاء-دواء النوعية، آثار الجريب فروت على إنزيمات استقلاب الدواء ونواقل الامتصاص والتدفق الغشائية؛ الحليب على امتصاص الدواء؛ الإيتانول على امتصاص الأدوية، توزعها، استقلابها وإزالتها ما هي إلا غيض من فيض. علاوة على ذلك يمكن أن يؤثر تناول الأطعمة الوظيفية والمكملات الغذائية أيضاً على نشاط الدواء، وبالتالي هناك حاجة إلى أدلة داعمة قائمة على العلم ليس فقط بشأن التأثيرات الإيجابية والسلامة، ولكن أيضاً على التفاعلات المحتملة بين الغذاء والدواء. لا تزال العديد من الدراسات الميكانيكية تعتمد على النماذج المختبرية والحيوانية والدراسات المجراة على البشر والتي تؤكد ما إذا كانت هذه التغييرات التي يسببها الغذاء ذات صلة بنشاط الدواء غالباً ما تكون مفقودة. لتعزيز الساحة الصيدلانية يلزم معرفة أفضل بالتغييرات التي يسببها الغذاء والتي تؤثر على نشاط الدواء لفهم ما إذا كان تصميم صيغة تتغلب على التأثير الكلي للغذاء يمكن أن يمثل استراتيجية ناجحة لتطوير الأدوية في المستقبل.

Abstract

The simultaneous intake of food and drugs can have a strong impact on drug release, absorption, distribution, metabolism and/or elimination and consequently, on the efficacy and safety of pharmacotherapy. As such, food-drug interactions are one of the main challenges in oral drug administration. Whereas pharmacokinetic (PK) food-drug interactions can have a variety of causes, pharmacodynamic (PD) food-drug interactions occur due to specific pharmacological interactions between a drug and particular drinks or food. Extensive efforts were made to elucidate the mechanisms that drive pharmacokinetic food-drug interactions. Their occurrence depends mainly on the properties of the drug substance, the formulation and a multitude of physiological factors. Every intake of food or drink changes the physiological conditions in the human gastrointestinal tract. Therefore, a precise understanding of how different foods and drinks affect the processes of drug ADME as well as formulation performance is important in order to be able to predict and avoid such interactions. The different mechanisms that can lead to pharmacokinetic food-drug interactions will be discussed and summarized in this review.

الخلاصة

يمكن أن يكون للتناول المتزامن للأغذية والأدوية تأثير قوي على تحرر الدواء، امتصاصه، توزعه و/أو استقلابه و/أو إطراحه وبالتالي على فعالية وسلامة العلاج الدوائي. على هذا النحو تعد التداخلات بين الغذاء والدواء أحد التحديات الرئيسية في تناول الأدوية عن طريق الفم. في حين أن تداخلات الحرائك الدوائية بين الغذاء والدواء يمكن أن يكون لها مجموعة متنوعة من الأسباب، تحدث تفاعلات الديناميكا الدوائية بين الغذاء والدواء بسبب تداخلات معينة بين دواء ومشروبات أو طعام معين. بُذلت جهود مكثفة لتوضيح الآليات التي تدفع التداخلات الدوائية بين الغذاء والدواء. يعتمد حدوثها بشكل أساسي على خصائص مادة الدواء، الصياغة والعديد من العوامل الفزيولوجية. يغير تناول الطعام أو الشراب من الظروف الفزيولوجية في الجهاز الهضمي للإنسان. لذلك يعد الفهم الدقيق لكيفية تأثير الأطعمة والمشروبات المختلفة على عمليات ADME الخاصة بالدواء وكذلك أداء الصياغة أمراً مهماً من أجل التمكن من التنبؤ بمثل هذه التداخلات وتجنبها. ستتم مناقشة وتلخيص الآليات المختلفة التي يمكن أن تؤدي إلى تداخلات الحرائك الدوائية بين الغذاء والدواء في هذه المراجعة.