

# VPLIV HRANE NA BIOLOŠKO UPORABNOST ZDRAVILNIH UČINKOVIN

**Marija Bogataj**

## **1. UVOD**

Med zdravili in hrano lahko pride do različnih interakcij, med katerimi so nekatere klinično nepomembne, druge pa lahko povzročijo življenjsko ogroženost. Interakcije med hrano in zdravili vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko učinkovin.

Farmakokinetične interakcije se lahko pojavijo praktično v vseh procesih po aplikaciji zdravila: pri sproščanju učinkovin, njihovi absorpciji, metabolizmu, distribuciji in eliminaciji, ter tako vplivajo na biološko uporabnost zdravilne učinkovine. Vplivi so najbolj izraziti v fazah sproščanja, absorpcije in predsistemskega metabolizma, na čemer je tudi poudarek tega prispevka.

Do farmakodinamskih interakcij pride, ker se nekatere komponente hrane vpletajo v biokemijske mehanizme delovanja nekaterih učinkovin, kar lahko povzroči toksične stranske učinke teh zdravil ali pa prepreči njihovo delovanje. Tako se morajo bolniki, ki jemljejo inhibitorje monoamino oksidaze izogibati hrane, ki vsebuje tiramin, bolniki, ki jemljejo varfarin morajo paziti, da nimajo nihanj vitamina K zaužitega s hrano, ob jemanju levodope se je potrebno izogibati hrane bogate s piridoksinom itn. Poznavanje farmakodinamskih interakcij zdravil s hrano je zaradi njihovih možnih posledic zelo pomembno, vendar vplivajo na biološko uporabnost učinkovin le posredno, zato jih v sklopu tega prispevka ne obravnavamo širše.

Mehanistični farmakokinetični modeli za študij vpliva interakcij na absorpcijo učinkovin oz. na vse procese, ki potekajo od peroralne aplikacije zdravila pa do prihoda učinkovine v centralni krvni obtok, opredeljujejo štiri faze, ki omejujejo hitrost in obseg absorpcije: sproščanje učinkovine iz oblike, čas prehoda želodca, predsistemski metabolizem in prehod skozi membrane. Mehanizmi, s katerimi interakcije med zdravili in hrano vplivajo na biološko uporabnost učinkovin so različni, v grobem jih lahko razdelimo na fizikalno

kemijske in fiziološke ali biokemijske. V nadaljevanju je podan pregled mehanizmov interakcij med hrano in zdravili, opisani pa so tudi njihovi vplivi na biološko uporabnost zdravila. Podani so tudi nekateri primeri interakcij za različne učinkovine. Predstavljeni primeri se nanašajo na učinkovine vgrajene v konkretne oblike, ki so bile testirane v okviru določenih farmakokinetičnih študij, večinoma na ljudeh. Teh rezultatov ne smemo posplošiti na vse oblike, ki vsebujejo isto učinkovino, ker lahko, poleg interakcij hrane z učinkovinami, pride tudi do interakcij hrane s pomožnimi snovmi, kar lahko ravno tako vpliva na biološko uporabnost in posledično na učinek konkretnega zdravila.

## **2. MEHANIZMI FARMAKOKINETIČNIH INTERAKCIJ MED ZDRAVILI IN HRANO**

Med komponentami zdravila in hrane lahko pride do fizikalno – kemijskih interakcij, lahko pa se zaradi prisotnosti hrane spremenijo fizikalno – kemijski pogoji v prebavnem traktu. Ravno tako pa so fiziološki pogoji v prebavnem traktu različni v odsotnosti in prisotnosti hrane, zato potekajo procesi, katerim sta izpostavljeni oblika in učinkovina v prisotnosti hrane drugače, kot v praznem prebavnem traktu. Te spremembe v večini primerov vplivajo na hitrost raztapljanja in sproščanja učinkovine, na njeno stabilnost in na druge lastnosti, ter tako na njeno razpoložljivost za absorpcijo in na biološko uporabnost.

### **2.1 Hrana kot fizična bariera in vpliv na viskoznost vsebine v prebavnem traktu**

Če zdravilo zaužijemo skupaj s trdnim ali visoko viskoznim obrokom, lahko hrana predstavlja fizično bariero za učinkovino, ki mora priti do sluznice, da se lahko absorbira. Visoka viskoznost vsebine v zgornjem prebavnem traktu oteži difuzijo učinkovine in tako zmanjša ali upočasni absorpcijo. Že v srednjem jejunumu viskoznost zaužite hrane ne vpliva več pomembno na viskoznost vsebine zaradi prebave hrane in sekrecije (in reabsorpcije) vode.

Nekatere študije, ki so bile sicer izvedene le na psih pa kažejo, da običajni obroki le zmerno vplivajo na viskoznost vsebine v zgornjem prebavnem traktu in zato verjetno v zelo majhni meri vplivajo na absorpcijo.

## 2.2 Tvorba kompleksov in kelatov

Do interakcij pogosto prihaja med kationi oz. kovinskimi ioni v hrani in nekaterimi učinkovinami, kar vodi do zmanjšane absorpcije učinkovin. Tak primer so interakcije med kalcijevimi ioni v mleku in tetraciklini – že mleko ali smetana v kavi lahko zmanjšata njihovo absorpcijo. Kovinske ione lahko vežejo tudi fluorokinoloni, npr. ciprofloksacin, tako nastali kelati so netopni, kar povzroči zmanjšanje absorpcije.

## 2.3 Adsorpcija in vezava na komponente hrane

Učinkovina se lahko adsorbira na komponente hrane kot so npr. nekatere vlaknine, kar seveda zmanjša njeno absorpcijo in biološko uporabnost.

## 2.4 Čas in hitrost praznjenja želodca

V praznem želodcu poteka stalna motorična aktivnost v ciklikih, ki trajajo približno 2 uri. Vsak cikel je sestavljen iz štirih faz, praznjenje želodca poteka le v tretji fazi. Če tako apliciramo tableto z majhnim volumnom tekočine (manjšim od 50mL) na prazen želodec, lahko zapusti želodec že po nekaj minutah, ali pa se v njem zadrži do dveh ur – odvisno od faze v kateri je bila aplicirana. Ob vnosu hrane se ciklična aktivnost prekine, čas zadrževanja v želodcu – tudi oblike, ki jo istočasno apliciramo – pa se spremeni. Med najpomembnejšimi parametri, ki vplivajo na hitrost praznjenja želodca so volumen vnešene hrane, njen pH, kalorična vrednost, osmolarnost, viskoznost, temperatura in drugi.

Trdni obroki podaljšajo čas zadrževanja v želodcu na 3 - 6 ur. To velja za tablete, kapsule in druge oblike običajnih velikosti (od nekaj milimetrov do nekoliko več kot enega centimetra). Prehod majhnih delcev, velikih do dva milimetra, kot so npr. granule, pelete,

mikrokapsule, skozi želodec ni odvisen od prisotnosti hrane in je sorazmerno hiter. Enako velja tudi, če večja farmacevtska oblika, npr. tableta že v želodcu razpade do tako majhnih delcev.

Tekočine običajno zapuščajo želodec hitreje kot trdni obroki, je pa to odvisno od njihove kalorične vrednosti in volumna.

Absorpcija učinkovin, ki se v vodnih medijih pri pogojih, ki vladajo v želodcu počasi raztapljajo in ne razpadajo, je povečana, če se podaljša čas zadrževanja v želodcu. Če se učinkovine v želodcu ne raztapljajo, ali pa če razpadajo v kislem, pa se lahko s podaljšanjem zadrževanja v želodcu zmanjšata tako obseg kot tudi hitrost absorpcije. Lahko se pojavi tudi zamik plazemskih koncentracij, če je čas zadrževanja v želodcu podaljšan, ker je absorpcija večine učinkovin največja na začetku tankega črevesa.

Pri nekaterih učinkovinah je podaljšan čas zadrževanja v želodcu nezaželen tudi zato, ker lahko pride do lokalnega draženja sluznice.

## 2.5 Prehod črevesa

Čas prehoda tankega črevesa je 3 – 4 ure in je praktično neodvisen od prisotnosti hrane.

## 2.6 Vpliv na pH

Vnešena hrana ima pH vrednost, ki se razlikuje od pH v prebavnem traktu (želodcu). Ker je večina učinkovin šibkih elektrolitov, sta njihova topnost in hitrost raztapljanja močno odvisni od pH vrednosti okolice. Šibke bazične učinkovine se hitreje raztapljajo pri nižjih pH, obratno pa velja za šibke kisline, pri čemer je poleg pH pomembna tudi konstanta ionizacije učinkovine. Hitrejše raztapljanje pa lahko povzroči večjo absorpcijo. Vendar je potrebno pufrski vpliv hrane in običajen dvig pH zaradi njene prisotnosti obravnavati skupaj s fiziološkim odgovorom organizma – tj. z močno povečanim izločanjem želodčne kisline. Oba vpliva se kompenzirata v smislu vzdrževanja pH v fizioloških – za organizem še sprejemljivih mejah. pH vrednost v želodcu se po zaužitju običajnega obroka v večini primerov dvigne: od običajnega pH 1-3 se lahko dvigne tudi do 6, vendar

se kmalu spet spusti na fiziološko vrednost, ker se izločanje HCl ob zaužitju obroka močno poveča.

Če se pH želodca zaradi hrane dvigne, potem lahko pride do obarjanja šibkih baz oz. do zmanjšanja njihovega raztapljanja in posledično, do zmanjšanja absorpcije. Obratno pa se lahko učinkovine, ki so šibke kisline, zaradi dviga pH bolje raztapljajo in absorbirajo.

V kakšni meri in na kakšen način bodo opisani vplivi v »in vivo« pogojih vplivali na biološko uporabnost učinkovin, je odvisno od tega, koliko časa bo vrednost pH povišana in koliko časa bosta oblika ali učinkovina prisotni v želodcu, kar je odvisno od sestave obroka, njegove kalorične vrednosti, volumna, temperature in drugih lastnosti. Tako nekateri avtorji navajajo, da se slabo topna, šibko bazična učinkovina ne obarja, ampak se v prisotnosti hrane hitreje raztaplja in absorbira zaradi povečanega izločanja želodčne kisline.

Poleg vpliva na raztapljanje, je pH v želodcu pomemben tudi za stabilnost acidolabilnih učinkovin, kar je opisano v naslednji točki, dvig pH pa lahko povzroči tudi raztapljanje gastrozistentnih oblog že v želodcu.

Do drugačnih vplivov pa lahko pride pri ljudeh, ki imajo povišano pH vrednost v praznem želodcu, kar je pogostejše pri starejši populaciji, ki pa jemlje tudi več zdravil kot mlajša.

## 2.7 Vpliv pH in encimov na stabilnost učinkovin

Številne učinkovine razpadajo pri kislem pH v želodcu, čemur se je mogoče izogniti s kemijsko modifikacijo molekul – pripravo derivatov učinkovin ali pa z vgrajevanjem v gastrozistentne oblike. Zdravilo zaužito skupaj s hrano je izpostavljeno spremenjenim pogojem v prebavnem traktu. Pričakujemo lahko zmanjšanje razpada učinkovine zaradi dviga pH, vendar je zelo pomembna vrsta hrane in pa čas zadrževanja oblike in učinkovine v želodcu, ker zaradi povečanega izločanja želodčne kisline ob zaužitju hrane, pH po določenem času ponovno pade. Če se tako zaradi hrane močno podaljša čas zadrževanja v želodcu, se lahko razpad acidolabilnih učinkovin tudi poveča, ne glede na začetni dvig pH.

Do razpada učinkovin pa lahko pride tudi zaradi encimov v prebavnih sokovih – temu razpadu so v največji meri izpostavljeni derivati aminokislin, peptidne in proteinske učinkovine.

## 2.8 Sekrecija žolča

Izločanje žolča je odvisno od uživanja hrane – prične se izločati po njenem zaužitju. Izločanje žolča še zlasti močno stimulira hrana z veliko vsebnostjo maščob. Zato lahko pride ob hkratni aplikaciji zdravila in hrane tudi do interakcij učinkovin z žolčnimi kislinami oz. njihovimi solmi. Absorpcija nekaterih učinkovin se zaradi interakcij z žolčnimi solmi zmanjša, vzrok za to nekateri avtorji pripisujejo različnim tipom fizikalno kemijskih interakcij med hidrofilno učinkovino in žolčnimi solmi, ali pa tvorbi micelov. Žolčne soli pa pogosto tudi solubilizirajo slabo topne učinkovine in tako povečajo njihovo absorpcijo.

Hrana, še posebno, če vsebuje veliko maščob in zato močno stimulira izločanje žolča in pankreasnih sekretov, lahko vpliva tudi na ogrodje farmacevtskih oblik. Tako so opazili močan vpliv hrane na absorpcijo teofilina vgrajenega v pripravek s kontroliranim sproščanjem v primeru, ko je bil teofilin vgrajen v lipofilno ogrodje, ne pa, ko je bilo ogrodje sestavljeno iz hidrofilnega polimera. Predvidevajo, da je to posledica delovanja žolčnih in pankreasnih sekretov na ogrodje.

## 2.9 Vpliv na pretok krvi v prebavnem traktu

Hrana poveča pretok krvi v žilah, ki prekrvlujejo prebavila (splanhnikov krvni obtok) in se izlivajo v portalno veno. Če pride v tem primeru do povečanja absorpcije, kar se lahko zgodi pri oblikah s hitrim sproščanjem v zgornjem prebavnem traktu, potem lahko pride pri učinkovinah, ki se v veliki meri metabolizirajo, do nasičenja encimskih sistemov v jetrih in zato do vstopa večje količine učinkovine v kri.

## 2.10 Vplivi na aktivni transport učinkovin

Nekatere učinkovine prehajajo membrane z aktivnim transportom preko posebnih prenašalcev. Večinoma gre za učinkovine, ki zaradi svoje strukture lahko uporabljajo aminokislinske prenašalce ali prenašalce za majhne peptide. Če so te učinkovine aplicirane skupaj s proteinskim obrokom, potem lahko pričakujemo zmanjšanje absorpcije učinkovin, zaradi prehoda komponent hrane preko istih prenašalcev. Vendar pa lahko pride v nekaterih primerih do t.i. trans-stimulacije in zato do povečanja absorpcije. Tak primer je antikonvulzant gabapentin.

## 2.11 Vpliv na predsistemski metabolizem

Ugotovljeno je bilo, da pride ob hkratnem zaužitju grenivke ali njenega soka in nekaterih zdravil do velikega povečanja plazemskih koncentracij učinkovin. Ta učinek so opazili tudi, če je bila grenivka zaužita 24 ur pred aplikacijo zdravila. Ugotovili so, da je mehanizem delovanja naslednji. Nekatere spojine, ki jih grenivka vsebuje, inhibirajo encim citokrom P450 3A4 v steni črevesa. Ta encim metabolizira različne učinkovine, ki se ob njegovi inhibiciji absorbirajo v tako velikem obsegu, da lahko pride do toksičnih učinkov. Vpliv grenivke na absorpcijo lahko torej pričakujemo predvsem pri tistih učinkovinah, ki se močno predsistemsko metabolizirajo. Na isti encim, ki se nahaja v jetrih, spojine grenivke nimajo vpliva.

### **3. POMEN FARMAKOKINETIČNIH INTERAKCIJ ZA BIOLOŠKO UPORABNOST UČINKOVIN**

Interakcije zdravil s hrano in njenimi komponentami lahko vplivajo na biološko uporabnost učinkovine. Povzročijo lahko:

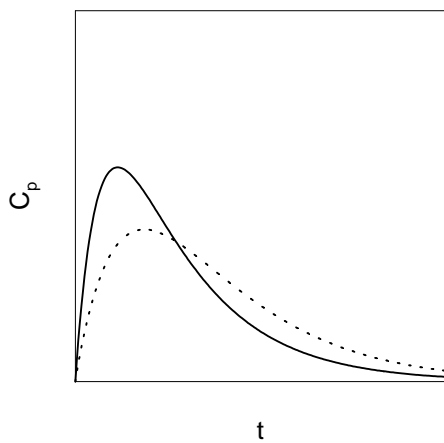
- Upočasnjeno absorpcijo
- Zakasnjeno absorpcijo
- Zmanjšan obseg absorpcije
- Povečan obseg absorpcije
- Povečano hitrost absorpcije
- Nimajo vpliva

Za učinkovine, za katere velja predpostavka, da je koncentracija učinkovine na mestu delovanja enaka koncentraciji v plazmi, lahko pričakujemo enak vpliv kot na plazemske profile, tudi na terapevtski učinek.

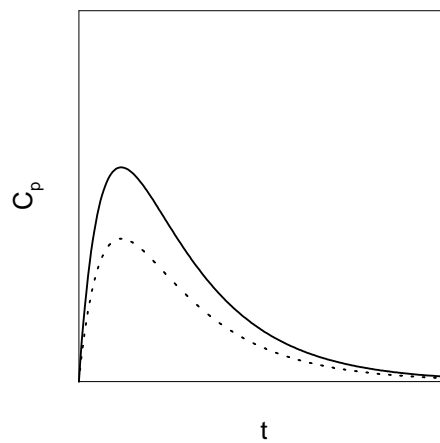
Spremembe v plazemskih profilih, ki so posledice opisanih interakcij so prikazane na sliki 1.



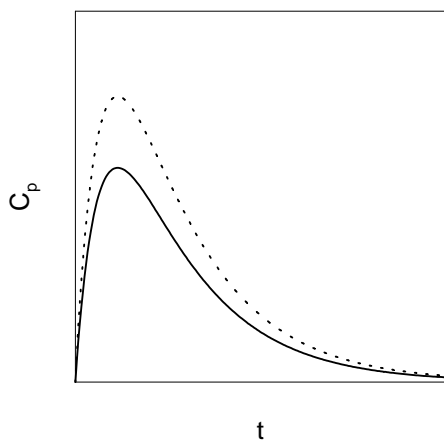
a.



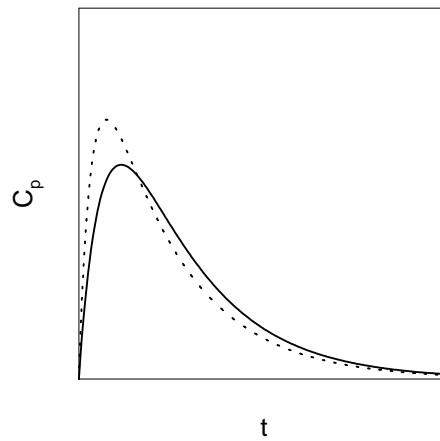
b.



c.



d.



Slika 1. Vpliv interakcij med hrano in zdravili na plazemske profile po peroralni aplikaciji: a. zmanjšana hitrost absorpcije; b. zmanjšan obseg absorpcije; c. povečan obseg absorpcije; d. povečana hitrost absorpcije. Zvezne krivulje pomenijo kontrolne profile, črtkane pa profile, ki so posledica interakcij.  $C_p$  je plazemska koncentracija in  $t$  čas. (1)

### 3.1 Upočasnjena ali zakasnjena absorpcija

Na plazemskih profilih je v teh dveh primerih razvidno zmanjšanje maksimalne plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) in podaljšanje časa, ko je ta koncentracija dosežena ( $t_{max}$ ) in / ali pojav plazemskih koncentracij s časovnim zamikom. Vzrok upočasnjene ali zakasnjene absorpcije je upočasnjeno praznjenje želodca in / ali povečan želodčni pH (za učinkovine, katerih hitrost raztapljanja se pri višjem pH zmanjša), kot posledica zaužitja hrane. Če se zakasnjena ali upočasnjena absorpcija po obroku pojavi pri konvencionalnih oblikah, pomeni, da je omejujoča stopnja za hitrost absorpcije prehod oblike (učinkovine) iz želodca v tanko črevo.

Primer upočasnjene absorpcije kaže ena od študij z metotreksatom, ki so ga dali bolnikom na prazen želodec ali po zajtrku. Pri aplikaciji po obroku se je maksimalna plazemska koncentracija zmanjšala za 31%, čas, ko je bila ta koncentracija dosežena pa se je podaljšal za 40 minut. Obseg absorpcije se pri tem ni spremenil.

### 3.2 Zmanjšan obseg absorpcije

Zmanjšan obseg absorpcije oz. zmanjšana biološka uporabnost je lahko posledica razpada učinkovine v prebavnih sokovih, ireverzibilnih interakcij učinkovine s komponentami hrane, ali reverzibilnih interakcij pri učinkovinah, ki imajo absorpcijsko okno v proksimalnem tankem črevesu. Absorpcija pa se lahko zmanjša tudi zaradi povečanja intraluminalne viskoznosti vsebine v zgornjem prebavnem traktu, kar lahko povzroči hrana, ki vsebuje topne polimere. Zmanjšanje absorpcije lahko povzročijo tudi nekatere interakcije učinkovin z žolčnimi kislinami. Da bi to preverili so v študiji zdravim prostovoljcem na prazen želodec aplicirali atenolol skupaj z žolčnimi kislinami, posledica česar je bilo 30 % zmanjšanje površine pod krivuljo plazemskih koncentracij (AUC) in 28 % zmanjšanje  $C_{max}$ .

### 3.3 Povečana obseg ali hitrost absorpcije

Razlogov za povečanje obsega ali hitrosti absorpcije ob aplikaciji zdravila skupaj s hrano je več. Če je nepopolna absorpcija ob jemanju na tešče posledica slabe topnosti in počasnega raztapljanja v tekočinah prebavnega trakta, potem lahko podaljšano zadrževanje v želodcu (acidostabilne šibke baze) in / ali povečano izločanje žolčnih soli zaradi hrane, povečata obseg ali hitrost raztapljanja in zato tudi absorpcije. Solubilizacijo učinkovin pa ne povzročajo samo žolčne soli, ampak v nekaterih primerih tudi komponente hrane. Tudi večji volumen tekočin v želodcu zaradi vnosa hrane lahko poveča absorpcijo, ker se v večjem volumnu raztopi večja količina učinkovine. Ker pride po aplikaciji hrane do spremembe pH v želodcu, lahko pride tudi do hitrejšega ali pa počasnejšega raztapljanja in absorpcije učinkovin – odvisno od njihove kemijske narave. Hrana pa poveča tudi pretok krvi v kapilarah in v venah, ki prehajajo v portalni krvni obtok in tako prenesejo učinkovino po absorpciji v jetra. Če je pretok krvi in dotok v jetra povečan, se lahko tja dostavi večja količina učinkovine in pride do nasičenja encimskih sistemov pri učinkovinah, ki se v večjem obsegu metabolizirajo. Večji delež učinkovine se lahko zato nemetabolizirane prenese v centralni krvni obtok.

Spremenjeni pogoji v želodcu pa ne vplivajo samo na učinkovino, ampak lahko tudi na obliko. Tak primer so gastrozistentne oblike, ker lahko pride do delnega sproščanja učinkovine v želodcu, če se pH zaradi prisotnosti obroka ustrezne sestave preveč dvigne. Zato nekateri avtorji priporočajo, da se oblike, katerih princip sproščanja temelji na nizkem pH želodca (npr. gastrozistentne oblike, oblike s hitrim raztapljanjem učinkovine v kislem) jemljejo na prazen želodec. Če se učinkovina iz oblike sprošča zaradi erozije ogrodja – pogosto v primeru slabo topnih učinkovin – potem se lahko zaradi spremenjene gibljivosti želodca med obrokom in po njem, ter same prisotnosti hrane, povečajo destruktivne mehanske sile na obliko, vplivajo pa tudi spremenjeni fizikalno kemijski pogoji. Vse to poveča hitrost erozije, s tem pa tudi hitrost sproščanja in absorpcije.

Primer za opisane vplive je močno lipofilna in šibko bazična učinkovina itrakonazol. Predvidevajo, da je boljša absorpcija ob aplikaciji s hrano posledica raztapljanja v kislem

mediju želodca v povezavi s podaljšanim časom zadrževanja v želodcu, vpliva pa tudi visoka vsebnost maščob v hrani.

### 3.4 Nespremenjena absorpcija

Nekatere učinkovine in oblike so relativno neobčutljive na fizikalno kemijske in fiziološke spremembe znotraj prebavnega trakta, do katerih pride zaradi prisotnosti hrane in zato ostane njihova farmakokinetika nespremenjena tudi ob hkratni aplikaciji s hrano.

## 4. ZAKLJUČEK

Hrana ima lahko velik vpliv na vse farmakokinetične procese v organizmu, njen vpliv pa je seveda največji v začetnih fazah po aplikaciji: sproščanju, absorpciji in predsistemskemu metabolizmu. Z ustreznim režimom doziranja, glede na uživanje hrane, se je mogoče neželjenim posledicam interakcij med hrano in zdravilom izogniti. Ker pa teh interakcij samo na osnovi poznavanja lastnosti učinkovine in oblike ni mogoče vnaprej zagotovo napovedati, se je pri aplikaciji potrebno držati režima doziranja, določenega na osnovi farmakokinetičnih študij s hrano na ljudeh za konkretno učinkovino in konkretno obliko.

## 5. LITERATURA

1. Fleisher D., Li C., Zhou Y. et al. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(3): 233-254.
2. Singh B.N. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(3): 213-255.
3. Shargel L., Yu A. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, 4. izdaja. Stamford: Appleton & Lange, 1999: 110-128.
4. Welling P.G. *Pharmacokinetics. Processes, mathematics, and application*, 2. izdaja. Washington: ACS, 1997: 105-118.

5. Maka D.A., Murphy L.K. Drug – nutrient interactions: a review. AACN Clinical Issues 2000; 11(4): 580-589.
6. Dressman J.B., Bass P., Ritschel W.A. Gastrointestinal parameters that influence oral medications. J Pharm Sci 1993; 82(9): 857-872.
7. Kutchai H.C. The gastrointestinal system. In: Berne R.M., Levy M.N., ed Physiology, 3. izdaja. St. Louis: Mosby, 1993: 615-716.
8. Kane G.C., Lipsky J.J. Drug – grapefruit juice interactions. Mayo Clin Proc 2000; 75:933-942.