

BIOFARMACEVTSKI VIDIKI INTERAKCIJ MED HRANO IN ZDRAVILI

BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF FOOD- DRUG INTERACTIONS

AVTOR / AUTHOR:

Tjaša Felicijan, Marija Bogataj

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Aškerčeva 7, Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marija.bogataj@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

V literaturi najdemo več pregledov interakcij med hrano in zdravili. Eden od pregledov v slovenščini je bil objavljen leta 2002 (1), ta članek pa predstavlja njegovo dopolnitev in nadgradnjo.

Interakcije med hrano in zdravili delimo na farmakodinamske in farmakokinetične (2). **Farmakodinamske interakcije** potekajo na nivoju mehanizma delovanja zdravilnih učinkovin. Pri njih gre za interakcijo zdravilne učinkovine in specifične komponente hrane, ki se sistemsko absorbira. Lahko pride do tekmovanja učinkovine in te komponente hrane za ista receptorska mesta, za vpletanja obeh v iste biokemijske mehanizme in podobno (3). Posledice so lahko različne, pogosto klinično pomembne in lahko zelo resne. Če jemljemo zdravila, katerih učinkovine lahko vstopajo v

POVZETEK

Interakcije med hrano in zdravili delimo na farmakodinamske, do katerih prihaja na nivoju mehanizma delovanja zdravilnih učinkovin in farmakokinetične, ki potekajo na nivoju procesov sproščanja, absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja. Poudarek pregleda v tem članku je na vplivih hrane na zgoraj navedene biofarmaceutske procese, še posebej na predsistemskem nivoju, kjer so, zaradi direktnega kontakta med hrano in zdravili, interakcije najbolj pogoste. Opisane so spremembe v lastnostih medijev v lumnu prebavnega trakta, v časih prehodov skozi prebavni trakt, in drugi vplivi, kot so vplivi na aktivni transport in predsistemski metabolizem. Tudi vplivi na sistemske biofarmaceutske procese so lahko zelo pomembni, vendar so redkejši. V vseh skupinah interakcij so pogoste klinično pomembne interakcije, ki jih je potrebno vnaprej predvideti in sprejeti ustrezne ukrepe, da jih preprečimo.

KLJUČNE BESEDE:

interakcije hrana-zdravila, farmakokinetične interakcije, biofarmaceutski procesi, prebavni trakt

ABSTRACT

Interactions between food and drugs can be divided into pharmacodynamic interactions which are based on the mechanism of action of the drug, and pharmacokinetic interactions based on the processes of drug dissolution, absorption, distribution, metabolism, and elimination. The emphasis of the present article is on the influence of food on the above-mentioned biopharmaceutical processes. We focused at the presystemic level where food-drug interactions occur frequently due to the direct contact between food and drug delivery systems. Changes in the characteristics of the media in the lumen and changes in transit times along the gastrointestinal tract are described, as well as other influences, such as the impact on active transport and first-pass metabolism. Influences on systemic biopharmaceutical processes can also be very important but are less frequent. Clinically important drug – food interactions which frequently appear in all described groups have to be anticipated, and in

order to prevent such interactions, appropriate measures should be taken.

KEY WORDS:

drug-food interactions, pharmacokinetic interactions, biopharmaceutical processes, gastrointestinal tract

ALI STE VEDELI?

- Aplikacija zdravila po obroku hrane podaljša čas zadrževanja farmacevtske oblike v želodcu, in to v pogojih, ki so, glede na prazen želodec, spremenjeni zaradi prisotnosti hrane.
- pH vrednost tekočine v praznem želodcu je med 1 in 3, zaužitje hrane pa poviša pH želodčne vsebine do vrednosti pH 6 ali celo 7.
- Ko je v želodcu hrana, lahko skozi pilorus prehajajo le delci manjši od 1–2 mm. Če hrana vsebuje večje neprebavljive delce, bodo le-ti ostali v želodcu tudi, ko ga bo zapustila vsa ostala hrana in bodo prešli iz želodca v duodenum šele, ko se vzpostavi gibanje želodčne muskulature, tipično za prazen želodec. Tudi trdne farmacevtske oblike prehajajo želodec v skladu s temi fiziološkimi zakonitostmi.

te interakcije, je v številnih primerih edina rešitev problema izključitev določenih hranil iz prehrane, oz. dosledno upoštevanje ustrezne diete.

Farmakokinetične interakcije med hrano in zdravili lahko potekajo na nivoju vseh tako imenovanih LADME procesov: sproščanja (**l**iberation), **a**bsorpcije, porazdelitve (**d**istribution), **m**etabolizma in izločanja (**e**limination). Veliko teh interakcij, še posebej na predsystemske nivoju, je precej nespecifičnih in so direktna posledica spremenjenih pogojev v prebavnem traktu zaradi uživanja hrane. To velja za številne interakcije na nivoju procesov sproščanja in absorpcije. Določena specifičnost je značilna za interakcije na nivoju aktivnega transporta v procesu absorpcije, in za interakcije na nivoju inhibicije in indukcije encimov v sklopu predsystemskega metabolizma. Pojavljajo se tudi interakcije na nivoju sistemskih farmakokinetičnih procesov, tj. metabolizma, porazdelitve in izločanja, vendar so manj pogoste, saj zahtevajo sistemsko absorpcijo specifičnih komponent hrane, ki lahko na sistemskem nivoju teh procesov vstopajo v interakcije z zdravilno učinkovino (2, 4, 5). Rezultat farmakokinetičnih interakcij je spremenjen plazemski koncentracijski profil zdravilne učinkovine, in posledično spre-

membe v terapevtskem učinku. Klinično pomembne posledice interakcij so tudi v tej skupini pogoste, med njimi so lahko nekatere tudi zelo resne. Tudi pri interakcijah na farmakokinetičnem nivoju je potrebno včasih določene vrste hrane popolnoma izključiti iz prehrane bolnika, v določenih primerih pa zadostuje že upoštevanje ustreznega režima odmerjanja glede na zaužitje hrane.

Če bi lahko pri zgoraj opisanih farmakodinamskih in farmakokinetičnih interakcijah govorili pretežno o **vplivu hrane na zdravila**, pa nekateri avtorji govorijo tudi o **vplivu zdravil na hrano** (3). Marsikdaj namreč kot zdravila v telo vnašamo tudi substance, ki jih običajno uživamo s hrano, npr. različne soli, vitamine in podobno. To je potrebno v primerih, ko vnos teh substanc s hrano v organizem ni zadosten. Na tak način z zdravili spremenimo vnos substanc, ki so sicer del normalne prehrane. Nekatera zdravila lahko vplivajo tudi na absorpcijo določenih substanc, ki se vnašajo s hrano, npr. nekaterih ionov, ali na njihovo izločanje. Poznamo pa tudi druge primere, ko je neželeni učinek nekega zdravila, na primer, diareja, in ima le-ta za posledico tudi zmanjšano absorpcijo hranil (3). Tudi vsi tovrstni primeri predstavljajo neke vrste interakcije med hrano in zdravili in v takih primerih nekateri avtorji govorijo o vplivu zdravil na hrano.

2 INTERAKCIJE NA NIVOJU BIOFARMACEVTSKIH PROCESOV

2.1 VPLIV HRANE NA POGOJE V PREBAVNEM TRAKTU – VPLIV NA PREDSYSTEMSKE PROCESSE

Zaužitje hrane spremeni številne pogoje v prebavnem traktu in pogosto se farmacevtska oblika in zdravilna učinkovina v tako spremenjenih pogojih obnašata drugače, kot pri aplikaciji na tešče. Lahko pride do spremembe sproščanja zdravilne učinkovine, ki je lahko posledica spremenjenega mehanizma sproščanja, drugačnega razpada farmacevtske oblike, razgradnje oz. raztapljanja njenih oblog, pa tudi raztapljanja same učinkovine, njenega možnega obarjanja zaradi drugačne topnosti, eventualnega razpada učinkovine in številnih drugih procesov, ki potekajo drugače v prisotnosti hrane. V končni fazi se spremeni kinetika sproščanja zdravilne učinkovine, kar ima pogosto velik in v zelo številnih primerih tudi ključen vpliv na kinetiko njene absorpcije in njene plazemske koncentracije. Hrana, ki je prisotna v pre-

bavnem traktu, pa lahko tudi direktno vpliva na absorpcijo ali predsistemski metabolizem same zdravilne učinkovine. Vse opisane spremembe lahko privedejo do zmanjšanja obsega absorpcije zdravilne učinkovine ter s tem do manjše terapevtske učinkovitosti, lahko do povečanja obsega absorpcije in s tem tudi do možne toksičnosti, absorpcija učinkovine pa je lahko tudi upočasnjena ali pospešena (6, 7). V nadaljevanju so opisani pogoji v prebavnem traktu in parametri obnašanja farmacevtske oblike in zdravilne učinkovine, na katere lahko hrana močno vpliva.

2.1.1 Spremembe v lastnostih medijev v lumnu prebavnega trakta

• Sprememba pH

Zaužitje hrane dvigne pH želodčnega medija, kar lahko vpliva na obnašanje tako farmacevtskih oblik, kot tudi zdravilnih učinkovin. Dvig pH je odvisen od lastnosti zaužitega obroka. pH se takoj po zaužitju hrane lahko dvigne tudi do vrednosti 7 ter nato počasi pada nazaj do vrednosti na tešče (običajno med pH 1 in 2) (8). Z vidika zdravilnih učinkovin, ki so pogosto šibke kisline ali šibke baze in kot take lahko aplicirane tudi v obliki soli, je zelo pomemben vpliv pH vrednosti na njihovo topnost. Številne imajo namreč konstante ionizacije (izražene z negativnim logaritmom, kot pKa) v območju fizioloških vrednosti pH medijev prebavnega trakta in pri številnih je njihova (ne)ionizacija povezana tudi s spremembo topnosti. S spremembo pH vrednosti okolja, v katerem se zdravilne učinkovine nahajajo, se tako spremeni razmerje med ionizirano in neionizirano obliko molekule, kar lahko vpliva na njihovo topnost, pa tudi na permeabilnost. V *in vivo* študiji so po peroralni aplikaciji kapsul s cinarizinom na tešče pri preiskovancih z manjšo kislostjo želodčne vsebine ugotovili nižje plazemske koncentracije kot pri preiskovancih z večjo kislostjo želodčne vsebine. Predvidevali so, da je biološka uporabnost cinarizina povezana s količino raztopljenega cinarizina v želodcu, ki pa je odvisna od želodčne kislosti (9).

Kisel pH medija praznega želodca je ključen tudi za obnašanje gastrozistentnih farmacevtskih oblik, katerih mehanizem zakasnelega sproščanja in zaščite temelji na dejstvu močno kislih vrednosti pH praznega želodca. Hrana to spremeni – dvigne pH, torej poruši osnovno predpostavko mehanizma zakasnelega sproščanja zdravilnih učinkovin iz teh oblik. Sproščanje zdravilnih učinkovin iz gastrozistentnih oblik se lahko pri eventualni aplikaciji skupaj s hrano močno spremeni, posledica česar so tudi spremenjene plazemske koncentracije. Zato se

morajo gastrozistentne oblike obvezno aplicirati na tešče.

• Viskoznost in konsistenca medijev v lumnu prebavnega trakta

Komponente hrane lahko spremenijo viskoznost in konsistenco vsebine v lumnu prebavnega trakta. Prisotnost hrane v želodcu poviša viskoznost, samo povišanje pa je odvisno od zaužitega obroka. S časom po zaužitju obroka se nato viskoznost hitro znižuje zaradi redčenja z želodčno tekočino (8). Sprememba viskoznosti dodatno pripomore k spremenjenim silam, ki delujejo na farmacevtsko obliko po aplikaciji s hrano, kar lahko vpliva na mehanizem razpada farmacevtske oblike in sproščanje zdravilne učinkovine (10). Kot primer lahko navedemo zdravilno učinkovino bidisomid, za katero so pokazali vpliv viskoznosti zaužitega obroka na njene plazemske koncentracije (11).

• Vplivi na hidratacijo in obnašanje hidrofilnih ogrodiv (sprememba ionske moči ipd.)

V hrani so prisotne številne substance, nekatere soli, sladkorji, in po določenem času po zaužitju tudi razgradni produkti komponent hrane. Te substance spremenijo fizikalno kemijske lastnosti prebavnih sokov, npr. ionsko moč, pogosto imajo veliko afiniteto do vodnih molekul, vse to pa vpliva na hidratacijo polimerov in lahko tudi na nabrekanje polimernih ogrodiv. Manjša količina vode, ki ostane polimeru na voljo za hidratacijo, lahko v določenih situacijah povzroči neenakomerno nabrekanje in zato pospešeno sproščanje iz nekaterih hidrofilnih polimernih ogrodiv. Ker pa so pogoji v želodcu po zaužitju hrane zelo kompleksni, je še od številnih drugih parametrov odvisno, do kakšne mere se bodo različni vplivi, tudi zgoraj opisani vpliv, izrazili. Tako lahko prisotnost hrane hkrati vpliva tudi na povečano erozijo nekaterih vrst tablet zaradi večjih mehanskih obremenitev (10, 12). Pomembna pa je tudi lokacija farmacevtske oblike v želodcu. Če se oblika nahaja v proksimalnem delu želodca, kjer je mešanje ob prisotnosti hrane slabše, lahko pride do zakasnelega praznjenja oblike iz želodca in lokalno povišanih koncentracij že sproščene zdravilne učinkovine, ki se nato ob prehodu v duodenum lahko hitro absorbirajo in povzročijo visok dvig plazemskih koncentracij (13).

• Vplivi na stabilnost zdravilnih učinkovin

Z vidika stabilnosti zdravilnih učinkovin sta najbolj problematična nizek pH v praznem želodcu in prisotnost prebavnih encimov. Ob zaužitju hrane se pH želodca lahko precej dvigne, vendar se istočasno prične povečano izlo-



čanje želodčne kisline, poleg tega pa je ob prisotnosti hrane pH v distalnem delu želodca nižji, kot v proksimalnem (14). Ob prisotnosti hrane se tudi variabilnost vrednosti pH v želodcu poveča, tako da zaužitje farmacevtske oblike z ali po obroku še ne pomeni, da le-ta sploh ne bo izpostavljena nizkemu pH, oz. je zelo težko točno predvideti, kakšnim vrednostim pH bo oblika izpostavljena ob različnih časih zadrževanja v želodcu (14).

Z vidika stabilnosti zdravilnih učinkovin je lahko problematična tudi njihova izpostavljenost prebavnim encimom, ki razgrajujejo različne vrste hrane. Poleg razgradnje komponent hrane, namreč lahko prebavni encimi razgradijo tudi zdravilne učinkovine in pomožne substance, v kolikor imajo le-te ustrezno strukturo. Tej razgradnji lahko zapadejo tudi nekatere nizko molekularne učinkovine, še posebej pa so ji izpostavljene večje peptidne in proteinske učinkovine (10). Eden najpomembnejših izvorov prebavnih encimov, ki sodelujejo pri prebavi vseh treh osnovnih komponent hrane, so sekreti pankreasa, katerih izločanje se poveča ob zaužitju hrane (15).

• Vpliv povečanega izločanja žolča

Po zaužitju hrane se poveča izločanje žolča z namenom solubilizacije maščobnih komponent hrane, s tem pa se hkrati zmanjša tudi površinska napetost prebavnih sokov v zgornjem delu prebavnega trakta (16). Če s hrano zaužijemo tudi farmacevtsko obliko s slabo topno zdravilno učinkovino, lahko v večini primerov pričakujemo solubilizacijo učinkovine in njeno povečano raztapljanje ter absorpcijo, še posebej ob uživanju hrane z visoko vsebnostjo maščob. Za učinkovino ciklosporin so tako pokazali, da žolčne kisline povečajo obseg njene absorpcije (17). V nekaterih primerih pa je možen tudi drugačen vpliv: za hidrofilno učinkovino atenolol (18) in še za nekatere druge so ugotovili, da lahko žolčne kisline zmanjšajo njihovo absorpcijo.

• Tvorba kompleksov / soli z večvalentnimi kationi

S hrano pogosto uživamo različne soli, ki lahko vsebujejo večvalentne katione, kateri lahko tvorijo komplekse ali netopne soli z nekaterimi zdravilnimi učinkovinami in na ta način lahko močno zmanjšajo njihovo absorpcijo. Med najbolj pogostimi so dvovalentni kalcijevi ioni, prisotni v mleku in mlečnih izdelkih, pa tudi drugi večvalentni kationi (na primer železovi), ki lahko klinično signifikantno zmanjšajo absorpcijo nekaterih pogosto uporabljenih zdravilnih učinkovin (19). V tovrstne interakcije lahko vstopajo številne učinkovine, na primer tetraciklinske in fluorokinolonske protibakterijske učinkovine, kot so tetraciklin, ciprofloksacin, norfloksacin, idr. (5, 19).

• Adsorpcija zdravilnih učinkovin na komponente hrane

V določenih primerih se lahko zdravilne učinkovine adsorbirajo na nekatere komponente hrane, npr. na netopne vlaknine. Če se z njih ne sprostijo na mestih, koder je še mogoča njihova absorpcija, pomeni, da se bodo neabsorbirane izločile z blatom.

2.1.2. Spremembe v gibanju prebavne cevi in prehodih vzdolž prebavnega trakta

Po zaužitju hrane se močno spremeni gibanje miškulature prebavnega trakta z namenom učinkovite predelave in prebave hrane. Še posebej izrazita je razlika v gibanju miškulature želodca v stanju na tešče in po zaužitju hrane. Gre za spremembo frekvence in intenzitete kontrakcij, ki so stalne in enakomerno močne vse dokler je hrana v želodcu, za razliko od ciklusov tipičnih vzorcev gibanja, ki se odvijajo v praznem želodcu (10). Posledično je farmacevtska oblika v želodcu s hrano izpostavljena drugačnim mehanskim vplivom in se v njem zadržuje dlje časa. V splošnem velja, da hrana močno podaljša zadrževanje trdnih farmacevtskih oblik v želodcu, tako enoenotnih, kot tudi večnotnih (7, 20-22). Poleg tega pa se je potrebno zavedati, da so tudi z vidika sestave medijev in njihovih volumnov pogoji v želodcu, katerim je oblika ta čas izpostavljena, precej drugačni, kot v stanju na tešče. Vpliv hrane na prehode farmacevtskih oblik je manj izrazit v nadaljevanju prebavnega trakta; časi prehodov skozi tanko črevo se namreč pri aplikaciji farmacevtske oblike po obroku le malo razlikujejo od časov prehodov skozi tanko črevo ob aplikaciji na tešče (23). Prehod vsebine, torej tudi farmacevtske oblike, iz distalnega dela tankega črevesa v kolon pa se pospeši, če takrat, ko se farmacevtska oblika nahaja v tankem črevesu, zaužijemo naslednji obrok (24, 25).

2.1.3. Vpliv na predsistemski metabolizem

Nekatere vrste hrane vsebujejo substance, ki lahko inhibirajo ali inducirajo metabolične encime. Če hkrati jemljemo zdravilne učinkovine, ki so substrati teh encimov, pride do spremembe v obsegu njihovega metabolizma in posledično do spremembe obsega absorpcije zdravilnih učinkovin. Če hrana vsebuje inhibitorje encima, ki metabolizira učinkovino, se obseg absorpcije učinkovine poveča, če vsebuje induktorje encima, se obseg absorpcije učinkovine zmanjša, je pa pri indukciji potreben določen čas, da se ta polno izrazi. Vplivi na obseg absorpcije so lahko v številnih primerih inhibicije oz. indukcije zelo močni in klinično signifikantni. Do inhibicije ali indukcije encimov lahko pride že v epitelij-

skih celicah črevesja, če pa se inhibitorji ali induktorji absorbirajo, pa vplivajo na encime tudi v jetrih, kar pomeni, da lahko v tem primeru pride do vpliva na metabolizem tudi na sistemskem nivoju (4). Interakcije, ki spadajo v to skupino, pogosto povzročajo grenivkin sok, katerega komponente inhibirajo citokrom P450 3A4, s čimer se zmanjša metabolizem ter s tem povišajo plazemske koncentracije številnih učinkovin, ki so substrati tega encima, kot na primer, nekateri statini, nekateri kalcijevi antagonisti, idr. (3, 26, 27).

2.1.4. Vpliv na aktivni transport

Nekateri razgradni produkti hranil se absorbirajo iz črevesa z aktivnim transportom. V kolikor vsebujejo molekule zdravilnih učinkovin ustrezne strukturne elemente, lahko prehajajo celične membrane s pomočjo istih prenašalcev. Tako lahko prihaja med učinkovino in razgrajenimi komponentami hrane do tekmovanja za ista vezavna mesta na prenašalnih proteinih, kar lahko vpliva na absorpcijo učinkovin, apliciranih skupaj s hrano (2, 4).

Poznane so tudi interakcije hrane, oz. konkretno komponent grenivkinega soka z ekskretornim prenašalcem P-glikoproteinom; primer učinkovine, pri kateri, ob hkratnem uživanju grenivke, predvidoma tudi ta interakcija vpliva na absorpcijo je ciklosporin (27).

2.1.5. Vpliv na pretok krvi v steni prebavnega trakta

Po zaužitju hrane se poveča pretok krvi v žilah, ki prekrvavljajo prebavno cev, kar lahko vpliva tudi na bolj učinkovito odnašanje zdravilnih učinkovin, ki so že prešle lipofilne bariere epiteljskih celic črevesne sluznice. Za propranolol je bilo tako ugotovljeno, da povečan pretok krvi predvidoma vpliva na obseg interakcij s hrano, ki pa primarno potečejo na nivoju predsistemskega metabolizma in so odvisne tudi od hitrosti sproščanja iz farmacevtske oblike (28).

2.2. VPLIV HRANE NA SISTEMSKO BIOFARMACEVTSKE PROCESSE

Hrana lahko vpliva na biofarmacevtske procese tudi na sistemskem nivoju, torej na sistemski metabolizem, na porazdelitev in na izločanje, v primeru, ko vsebuje specifične substance, ki se absorbirajo in vstopajo v interakcije z zdravilno učinkovino v navedenih procesih. Kot primer je bila že navedena možnost sistemske absorpcije encimskih induktorjev ali inhibitorjev, ki so prisotni v nekaterih vrstah hrane. Drug manj specifičen primer je sprememba pH urina zaradi uživanja nekaterih vrst hrane, ter s tem vpliv na ioni-

zacijo učinkovin in s tem na nekatere procese, ki potekajo tekom izločanja določenih zdravilnih učinkovin skozi ledvici, in podobno. Tako, kot pri drugih mehanizmih, so lahko tudi tu posledice klinično pomembne in resne, so pa vplivi hrane na sistemske biofarmacevtske procese manj pogosti, kot vplivi na predsistemskem nivoju (2).

3 SKLEP

Hrana lahko vstopa v različne interakcije z zdravili. Te interakcije so lahko zelo specifične, če se zgodijo na nivoju mehanizma delovanja zdravilnih učinkovin – to so farmakodinamske interakcije, do katerih lahko pride, kadar hrana vsebuje specifične substance, ki se absorbirajo in vstopajo v te interakcije s konkretno učinkovino. Nekatero druge vrste interakcij, ki spadajo med farmakokinetične, so manj specifične in potekajo na nivoju inhibicije ali indukcije metaboličnih encimov, na nivoju aktivnega transporta in podobno. Tovrstnim interakcijam, na primer, zapadejo vse zdravilne učinkovine, ki so substrati nekega encima, katerega inhibira ali inducira neka komponenta hrane. V interakcije s hrano lahko vstopajo tudi vse učinkovine, ki tvorijo neabsorbirajoče komplekse ali netopne soli z večvalentnimi kationi, ki se nahajajo v hrani. Veliko število interakcij med hrano in zdravili pa ima tudi popolnoma nespecifične mehanizme, saj hrana močno spremeni pogoje v prebavnem traktu, tako s fizikalno-kemijskega, kot tudi mehanskega vidika, in preko tega lahko vpliva na vse s hrano aplicirane farmacevtske oblike, ki so občutljive na spremembe teh pogojev.

Z vidika bolnika, ki je vzel neko zdravilo, so pomembne predvsem klinično izražene interakcije, ki se lahko pogosto pojavijo v vseh opisanih skupinah interakcij, in pri katerih je potrebno izvesti določene ukrepe, da jih preprečimo. Še vedno pa obstaja veliko zdravil, ki ne vstopajo v interakcije s hrano in jih lahko jemljemo s hrano ali brez. Ali se bodo interakcije, še posebej klinično pomembne, pri določenem zdravilu pojavile ali ne in s kakšno hrano, lahko sicer z določeno verjetnostjo predvidimo na osnovi opisanih mehanizmov in z *in vitro* vrednotenji, bistveno večjo težo pa imajo podatki, pridobljeni v pogojih in situacijah, ko so ljudje zaužili zdravilo hkrati s hrano oz. z določeno vrsto hrane. In če je za neko zdravilo predpisan režim odmerjanja glede na uživanje hrane in / ali ustrezni ukrepi v zvezi z določenimi vrstami hrane, moramo to obvezno upoštevati, saj lahko



le na ta način zagotovimo ustrezen terapevtski učinek in se izognemo, včasih lahko tudi zelo hudim, neželenim učinkom.

4 LITERATURA

- Bogataj M. Medsebojno delovanje hrane in zdravil. *Dietetikus*. 2002;VII(2):2-5.
- Boullata JI, Armenti VT, editors. *Handbook of drug-nutrient interactions – second edition*. New York: Humana Press; 2010.
- Ötles S, Senturk A. Food and drug interactions: a general review. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2014;13(1):89-102.
- Custodio JM, Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60(6):717-33.
- Abuhelwa AY, Williams DB, Upton RN, Foster DJ. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017;112:234-48.
- Koziolek M, Grimm M, Schneider F, Jedamzik P, Sager M, Kühn JP, et al. Navigating the human gastrointestinal tract for oral drug delivery: Uncharted waters and new frontiers. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;101:75-88.
- Varum FJ, Hatton GB, Basit AW. Food, physiology and drug delivery. *Int J Pharm*. 2013;457(2):446-60.
- Mudie DM, Amidon GL, Amidon GE. Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing. *Mol Pharm*. 2010;7(5):1388-405.
- Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, Ejima A, Sekine N, Kitamura M, et al. Gastric acidity dependent bioavailability of cinnarizine from two commercial capsules in healthy volunteers. *Int J Pharm*. 1986;29(2):113-20.
- Van Den Abeele J, Rubbens J, Brouwers J, Augustijns P. The dynamic gastric environment and its impact on drug and formulation behaviour. *Eur J Pharm Sci*. 2017;96:207-31.
- Pao LH, Zhou SY, Cook C, Kararli T, Kirchoff C, Truelove J, et al. Reduced systemic availability of an antiarrhythmic drug, bidisomide, with meal co-administration: relationship with region-dependent intestinal absorption. *Pharm Res*. 1998;15(2):221-7.
- Abrahamsson B, Roos K, Sjögren J. Investigation of prandial effects on hydrophilic matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 1999;25(6):765-71.
- Weitschies W, Wedemeyer RS, Kosch O, Fach K, Nagel S, Söderlind E, et al. Impact of the intragastric location of extended release tablets on food interactions. *J Control Release*. 2005;108(2-3):375-85.
- Abuhelwa AY, Foster DJ, Upton RN. A quantitative review and meta-models of the variability and factors affecting oral drug absorption-part I: gastrointestinal pH. *AAPS J*. 2016;18(5):1309-21.
- McConnell EL, Fadda HM, Basit AW. Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm*. 2008;364(2):213-26.
- Bergström CA, Holm R, Jørgensen SA, Andersson SB, Artursson P, Beato S, et al. Early pharmaceutical profiling to predict oral drug absorption: current status and unmet needs. *Eur J Pharm Sci*. 2014;57:173-99.
- Lindholm A, Henricsson S, Dahlqvist R. The effect of food and bile acid administration on the relative bioavailability of cyclosporin. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;29(5):541-8.
- Barnwell SG, Laudanski T, Dwyer M, Story MJ, Guard P, Cole S, et al. Reduced bioavailability of atenolol in man: the role of bile acids. *Int J Pharm*. 1993;89(3):245-50.
- Fleisher D, Li C, Zhou Y, Pao LH, Karim A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. *Clinical implications*. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(3):233-54.
- Locatelli I, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of pellets under fasting conditions: a mathematical model. *Pharm Res*. 2009;26(7):1607-17.
- Locatelli I, Nagelj Kovačič N, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of non-disintegrating solid drug delivery systems in fasted state: relevance to drug dissolution. *Expert Opin Drug Deliv*. 2010;7(8):967-76.
- Bürmen B, Locatelli I, Bürmen A, Bogataj M, Mrhar A. Mathematical modeling of individual gastric emptying of pellets in the fed state. *J Drug Del Sci Tech*. 2014;24(4):418-24.
- Abuhelwa AY, Foster DJ, Upton RN. A quantitative review and meta-models of the variability and factors affecting oral drug absorption-part II: gastrointestinal transit time. *AAPS J*. 2016;18(5):1322-33.
- Wilson CG. The transit of dosage forms through the colon. *Int J Pharm*. 2010;395(1-2):17-25.
- Pišlar M, Brelih H, Mrhar A, Bogataj M. Analysis of small intestinal transit and colon arrival times of non-disintegrating tablets administered in the fasted state. *Eur J Pharm Sci*. 2015;75:131-41.
- Harris RZ, Jang GR, Tsunoda S. Dietary effects on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(13):1071-88.
- Kane GC, Lipsky JJ. Drug–Grapefruit Juice Interactions. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(9):933-42.
- Liedholm H, Melander A. Concomitant food intake can increase the bioavailability of propranolol by transient inhibition of its presystemic primary conjugation. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40(1):29-36.