

اثر غذا بر کینتیک داروها

را به حداقل برساند. به طور کلی تداخل بین دارو و غذا بستگی به نوع دارو، نحوه فرمولاسیون آن، نوع غذای مصرف شده و فاصله بین مصرف این دو دارد و در این زمینه احتمال بروز تغییراتی در هر یک از پروسه‌های جذب، توزیع، متابولیسم و دفع وجود دارد. بدون شک در این میان پروسه جذب داروهاست که از نظر سرعت و میزان نهایی ممکن است دستخوش تغییراتی گردد و این امر مخصوصاً موقعی که دارو به همراه غذا یا بلافاصله بعد از آن مصرف می‌شود اهمیت پیدا می‌کند و هرچه فاصله بین مصرف این دو کوتاهتر باشد احتمال بروز تداخل بیشتر است. بطور کلی جذب داروها و همینطور مواد غذایی عمدتاً از قسمت ابتدایی روده باریک صورت می‌گیرد و داروی جذب شده از طریق ورید باب به کبد و سپس به جریان عمومی خون وارد می‌شود. غذا از سه طریقۀ مختلف ممکن است

از نظر تاریخی تا چند سال پیش مسئله‌ای تحت عنوان تداخل غذا و دارو و یا اثر غذای مصرفی بر کینتیک داروها وجود نداشت، اما ریشه‌یابی بعضی از مشکلات درمانی ایجاد شده در بیماران حاکی از این امر بود که احتمالاً غذا می‌تواند در مواردی اثر عمده‌ای بر کینتیک داروها و در نتیجه در سیر دارو درمانی داشته باشد. در طی دهه‌های گذشته این مسئله بسیار مورد توجه قرار گرفته و مطالعات متعددی در این زمینه صورت پذیرفته است و در حالی که هنوز به خوبی و قاطعیت نمی‌توان در مورد این اثرات احتمالی برای تمامی داروها نتیجه‌گیری نمود اما باز می‌توان از اطلاعات بدست آمده به نحوی استفاده نمود که احتمال وقوع اینگونه تداخلات

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

برروی فیزیولوژی مجرای گوارشی و نتیجتاً جذب داروها تأثیر گذارد.

بعضی از داروها مثل دیگوکسین جهت حل شدن نیاز به وقت کافی در معده دارند و یا به صورت فرآورده‌های آهسته رهش مورد استفاده قرار می‌گیرند مثل تئوفیلین، که در این دو مورد افزایش اقامت در معده ممکن است باعث

الف- حرکات گوارشی: هر عاملی که موجب افزایش سرعت تخلیه معده گردد طبیعتاً



باعث افزایش سرعت جذب داروها نیز خواهد شد. بطور کلی مصرف غذا مخصوصاً غذاهای سفت و چرب و داغ باعث کاهش سرعت تخلیه معده میشود و بالعکس غذاهای بسیار نرم و آبکی تخلیه معده را تسریع می‌نمایند. از طرفی

افزایش میزان جذب آنها گردد، اما این اقامت طولانی‌تر از معمول ممکن است به ضرر بعضی داروهای دیگر از جمله آنهایی که در مقابل مقادیر زیاد اسید معده ناپایدارند باشد. در روده وجود غذا موجب افزایش حرکات

(first pass effect) و در نتیجه افزایش دستیابی سیستمیک (systemic availability) بعضی از داروها مثل پروپرانالول می‌شود.

(motility) می‌شود که این عمل نیز به نوبه خود از طرفی باعث تسهیل در حل شدن و جذب دارو و از طرف دیگر به علت کوتاه شدن زمان اقامت در روده (محل جذب) ممکن است

ج- ترشحات گوارشی: مصرف غذا موجب افزایش ترشح اسید معده و آنزیمهای گوارشی و صفرا می‌شود. نتیجه این افزایش ترشحات بدرستی مشخص نیست، اما برخی معتقدند که افزایش املاح صفراوی تا حدودی موجب افزایش حلالیت و جذب داروهای محلول در چربی می‌شود. از طرف دیگر افزایش ترشح اسید ممکن است از طریق کاهش pH تغییراتی را در درجه یونیزاسیون و در نتیجه جذب ایجاد نماید.

هر عاملی که موجب افزایش سرعت تخلیه معده گردد، طبیعتاً باعث افزایش سرعت جذب داروها نیز خواهد شد.

میزان نهایی جذب را کاهش دهد.

ب- جریان خون احشایی: پس از صرف غذا جریان خون احشایی افزایش می‌یابد که شدت این امر بستگی به نوع و مقدار غذای مصرف

افزایش میزان نهایی جذب	کاهش میزان نهایی جذب	تاخیر در جذب
Propranolol	Penicillins	Cephalosporins
Spiroinolactone	Tetracyclines	Sulfonamides
Metronidazole	Erythromycins	Valproic acid
Hydralazine	Captopril	Nifedipine
Chloroquine	Tolbutamide	Midazolam
Oltipraz	Melphalan	Aspirin
	Aspirin	Furosemide
	Furosemide	

جدول شماره ۱: اسامی بعضی از داروهائی که جذبشان در حضور غذا تغییر می‌یابد.

شده دارد. مثلاً غذاهای سرشار از پروتئین و چربی این جریان را افزایش می‌دهند. مشخص شده است که افزایش جریان خون احشایی موجب کاهش اثر گذر اول

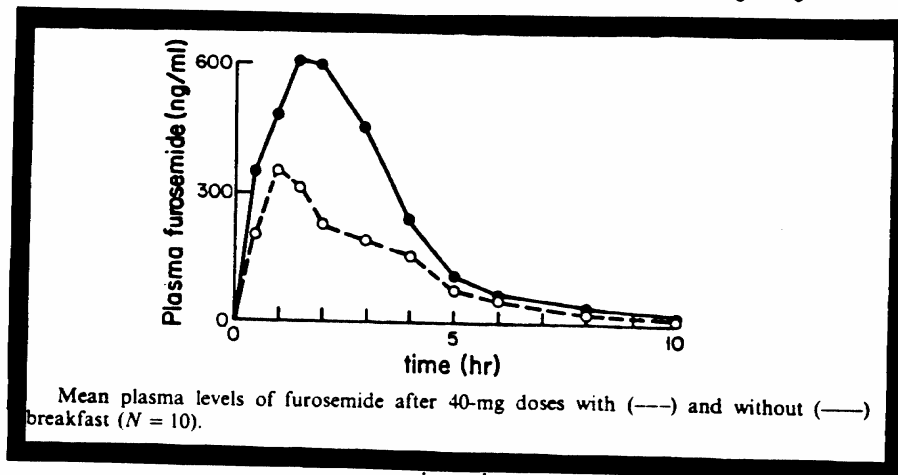
د- تداخل مستقیم غذا و دارو: علاوه بر ایجاد تغییرات ذکر شده، غذا ممکن است مستقیماً با دارو ترکیب شده و از جذب آن جلوگیری نماید. نمونه معروف این نوع تداخل

شلاسیون تتراسیکلین و پنی سیلامین با یون های فلزات سنگین موجود در رژیم غذایی می باشد. علاوه بر این غذا ممکن است به عنوان یک سد در

• غذاهای سرشار از پروتئین و چربی جریان خون احشائی را افزایش میدهند.

مقابل دسترسی مولکولهای دارویی به سلولهای اپیتلیال روده عمل نماید، یا بعبارتی سطح موجود جهت جذب دارو را کاهش دهد. در نتیجه تغییرات ذکر شده سرعت جذب یا میزان نهایی جذب برخی از داروها ممکن است تغییر نماید. اسامی این داروها در جدول شماره ۱ آمده است. در جدول شماره ۱ اسامی بعضی از

در اینجاست که در حالی که جذب دارو به تأخیر افتاده، اما ممکن است در میزان نهایی جذب دارو کاهش حاصل نشود (مثل اسید والپروئیک یا نیفدیپین). از طرف دیگر این تأخیر در جذب ممکن است به همراه کاهش میزان نهایی جذب نیز باشد (مثل آسپرین و فوروسمید). با ذکر این مطلب و با مراجعه مجدد به این جدول می بینیم که مصرف همزمان غذا و دارو ممکن است باعث کاهش میزان نهایی جذب شود که در میان این گروه از داروها بعضی از آنتی بیوتیکها نیز مشاهده می شوند یکی دیگر از داروهای این گروه دیورتیک فوروسمید می باشد که در شکل ۱ می توان اثر غذا بر میزان جذب آنرا مشاهده نمود. در یک



Mean plasma levels of furosemide after 40-mg doses with (—) and without (---) breakfast (N = 10).

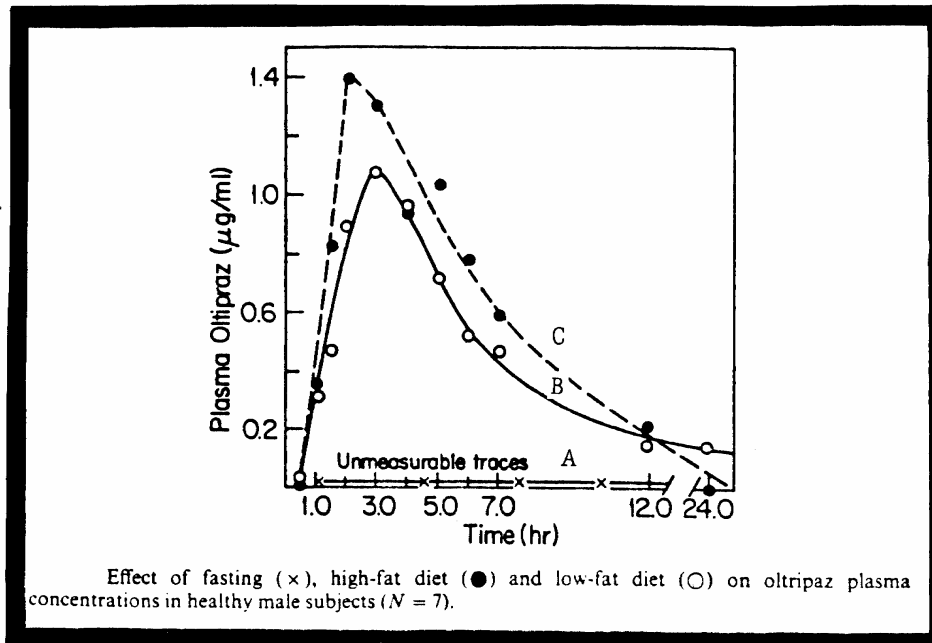
شکل ۱: اثر غذا بر جذب فوروسمید

آزمایش بعمل آمده گروهی از بیماران یک دوز ۴۰ میلی گرمی دارو را به همراه صبحانه و گروه دیگری همان مقدار دارو را بدون صرف صبحانه استفاده نمودند. پس از نمونه برداری (خون) و تعیین غلظت دارو بخوبی دیده شد که

داروهائی که جذبشان بدلیل مصرف همزمان با غذا به تأخیر می افتد مشاهده میگردد. این نوع تداخل معمولترین اثر غذا بر جذب داروهاست. در نتیجه تأخیر در جذب طبیعتاً اثر دارو نیز در بدن دیرتر ظاهر خواهد شد. مسئله قابل توجه

میزان نهایی جذب دارو در حضور غذا به شدت کاهش یافته است (مقایسه مساحت موجود زیر هر منحنی - AUC) و حداکثر غلظت پلاسمایی (CPmax) نیز حدوداً به نصف تقلیل یافته است (از 600ng/ml به 300ng/ml).

این غلظت موجب اختلال در درمان می‌شود، بالعکس افزایش جذب و نتیجتاً افزایش غلظت دارو نیز ممکن است مشکلاتی از جمله تشدید اثرات فارما کولوژیک و یا بروز عوارض سمی را سبب گردد. میزان تأثیر غذا در افزایش جذب



شکل ۲: تأثیر گرسنگی، غذای پرچربی و کم چربی بر جذب داروی اولتريپاز

دارو بستگی به مصرف شده و همینطور ترکیب غذای مصرف شده دارد که به عنوان مثال در اینجا می‌توان به میزان جذب داروی اولتريپاز (OLTRIPAZ، داروی ضد شیتوزوم) در حالت گرسنگی (منحنی A)، غذای کم چربی (B) و غذای چرب (C) اشاره نمود (شکل شماره ۲).

در حالیکه مصرف همزمان غذا و دارو ممکن است تغییراتی را در جذب بسیاری از داروها سبب شود از طرف دیگر تأثیری بر

لذا توصیه می‌نمایند که اینگونه داروها را باید حداقل یک ساعت قبل از غذا مصرف نمود، مگر استثنائاً در موارد خاصی که دارو اولسروژنیک باشد مثل آسیرین که اینجا ناچاراً باید دارو را به همراه غذا مصرف نمود.

از طرف دیگر داروهایی داریم که جذب آنها در حضور غذا ممکن است افزایش یابد (جدول شماره ۱). از جایی که در دارو درمانی دستیابی به یک محدوده غلظت درمانی و حفظ آن مورد نظر می‌باشد و همانطوریکه نرسیدن به

جذب بسیاری داروهای دیگر ندارد، که از آن جمله می‌توان اوگمنتین (Augmentin)، ترکیب آموکسی‌سیلین و کلویولینیک اسید، انالاپریل، مفنمیک اسید، کتوکانازول، وراپامیل، دیازپام (S R) و پروپرانالول (SR) را نام برد. در اینجا اشاره به چند نکته ضروری است. اول آنکه پروپرانالول را ماقبلاً در جدول شماره ۲ در ستون داروهای که جذب آنها افزایش می‌یابد داشتیم. دلیل این مسئله این است که جذب یا به عبارت صحیح‌تر در اینجا دستیابی سیستمیک قرص معمولی پروپرانالول در حضور غذا افزایش می‌یابد که علت این امر را کاهش اثر گذر اول (متابولیزه شدن دارو در کبد بلافاصله پس از جذب و ورود به کبد و قبل از رسیدن به جریان سیستمیک) می‌دانند در حالی که فرآورده آهسته رهش آن (SR) به علت ریلیز و جذب مرحله‌ای طبیعتاً دیگر شامل این پدیده فرار از اثر گذر اول نخواهد شد و لذا میزان دستیابی سیستمیک آن در حضور غذا تغییری نمی‌یابد. البته قابل ذکر

علاوه بر تأثیر غذا بر جذب داروها، مصرف غذا و یا بطور کلی رژیم غذایی ممکن است بر سایر مراحل کینتیک دارو در بدن از جمله توزیع، متابولیزم و دفع نیز تأثیر گذار باشد.

است که این مطلب در مورد کلیه فرآورده‌های آهسته رهش عمومیت ندارد، مثلاً مشخص شده جذب فرآورده آهسته رهش تئوفیلین در حضور غذا مخصوصاً غذاهای چرب بشدت افزایش یافته و از آنجائیکه این دارو دارای

ایندکس درمانی باریکی است لذا خطر بروز عوارض سمی آن در این حالت بسیار محتمل می‌باشد. البته این مسئله افزایش جذب در اینجا

گوشتی که با استفاده از ذغال کباب شده باشد نیز به دلیل وجود هیدروکربورهای چندحلقه‌ای، اثر القاکننده آنزیمی بر کبد دارد.

مربوط می‌شود به فرمولاسیون دارو تا به خواص کینتیکی آن، زیرا در جذب قرص معمولی تئوفیلین در حضور غذا تغییر قابل توجهی رخ نمیدهد.

علاوه بر تأثیر غذا بر جذب داروها، مصرف غذا و یا بطور کلی رژیم غذایی ممکن است بر سایر مراحل کینتیک دارو در بدن از جمله توزیع، متابولیزم و دفع نیز تأثیر گذار باشد. در این مراحل مسئله رژیم غذایی در دراز مدت است که می‌تواند تأثیر گذار باشد. به عنوان مثال طبیعی است که سوء تغذیه و خصوصاً کمبود پروتئین در رژیم غذایی تدریجاً باعث بروز هیپوآلبومینمی خواهد شد. کاهش غلظت پلاسمای آلبومین به معنای کاهش اتصال پروتئینی و یا افزایش میزان آزاد دارو خواهد بود. در این حالت از طرفی غلظت داروی آزادی که به ارگانه‌های دفعی میرسد افزایش می‌یابد و از طرف دیگر حجم ظاهری توزیع (Vd) داروها نیز بالا می‌رود. مطالعات انجام شده در حیوانات آزمایشگاهی نشان میدهد در حالی که داروی آزاد بیشتری جهت دفع به کبد و کلیه میرسد اما در اثر سوء تغذیه شدید، این دو

ارگان ممکن است از نظر عملکرد دچار اشکالاتی شوند یا به عبارت ساده تر قدرت متابولیکی کبد ممکن است کاهش یابد و باز در همین راستا در حین گرسنگی مفرط یا سوء تغذیه شدید دراز مدت، فیلتراسیون گلو مریولی نیز به علت کاهش بار پروتئینی کاهش خواهد یافت. اختلال در فونکسیون کبدی برای داروهائی که برای دفع از بدن باید اول متابولیزه شوند و اختلال در فونکسیون کلیوی برای داروهائی که از طریق کلیوی دفع می شوند اهمیت خواهد داشت. البته قابل ذکر است که به علت تغییر همزمان کلیرانس و حجم ظاهری توزیع، طبیعتاً در بسیاری موارد ممکن است تغییری در نیمه عمر دارو ایجاد نشود. مسئله قابل توجه دیگر اینکه علاوه بر گرسنگی یا سوء تغذیه، تغییر رژیم غذایی نیز ممکن است بر این مراحل خصوصاً بر متابولیزم داروها تأثیر گذار باشد. مثلاً در این زمینه نشان داده اند که در یک رژیم غذایی ایزو کالریک اگر میزان مصرفی کربوهیدراتها از ۳۵ درصد به ۷۰ درصد افزایش و بالعکس میزان پروتئین مصرفی از ۴۴ درصد به ۱۰ درصد کاهش پیدا کند، متابولیزم و در نتیجه کلیرانس داروهایی چون تتوفیلین و آنتی پیرین به نصف کاهش می یابد. مسئله حائز اهمیت در اینجاست که بسیاری از بیماران استفاده کننده از داروها افرادی هستند که بشدت و بعضاً برای مدت طولانی بیمار بوده و لذا ممکن است در طی این دوران یا دچار سوء تغذیه شده باشند و یا تغییراتی در میزان کربوهیدرات، پروتئین یا چربی موجود در رژیم غذایی آنها

ایجاد شده باشد. نکته قابل توجه دیگر اینکه بعضی از ترکیبات موجود در رژیم غذایی ممکن است اثر القاء کننده آنزیمی نیز داشته باشند که در این زمینه بعضی سبزیجات مثل: کلم، گل کلم، شلغم و اسفناج را می توان نام برد، که دلیل این امر را وجود ترکیبات ایندول در سبزیجات مذکور می دانند علاوه بر این، گوشتی که با استفاده از ذغال کباب شده باشد نیز به دلیل وجود هیدرو کربورهای چند حلقه ای، اثر القاء کننده آنزیمی بر کبد دارد.

در پایان این نوشتار اینطور می توانیم نتیجه گیری نمائیم که قطعاً غذا و رژیم غذایی بر کینتیک و در نتیجه اثربخشی دارو در بدن تأثیر گذار است. این تغییر ممکن است گاه در جهت کاهش غلظت پلاسمایی و گاه ممکن است در جهت افزایش آن باشد، ولی به هر صورت برای دستیابی به یک اثر فارما کولوژیک - درمانی و اجتناب از بروز عوارض سمی دارو باید در مورد هر دارو ملاحظات خاص مربوط به مصرف آنرا دقیقاً رعایت نمود.

مآخذ

1. Clark, W.G.; Brater, D.C; Johnson, A.R.: Goth's medical pharmacology. 12th. ed. Mosby, 63-68, 1988.
2. Speight, T.M.: Arery's drug treatment, 3rd. ed. Williams & Wilkins, 16-17, 1987.
3. Welling, G.P.: Effects of food on drug absorption. Pharmac. Ther. 43:425-441, 1989.
4. Winstanley, P.A.; Orme, M.C.: The effects of food on drug bioavailability. Br. J. Clin. Pharmac. 28(6): 621-628, 1989.