MHJ
مجلات لومورا

المجلة متعددة التخصصات للرعاية الصحية

المجلد 1، العدد 6 (2025) · e-ISSN 3152-8775

مقالة أصلية · DOI: غير مسجل

التنبؤ بمقدار تداخل الريفامبيسين انطلاقًا من تداخلات المثبطات القوية لـ CYP3A في التقارير السريرية المنشورة من 2020 حتى 2025

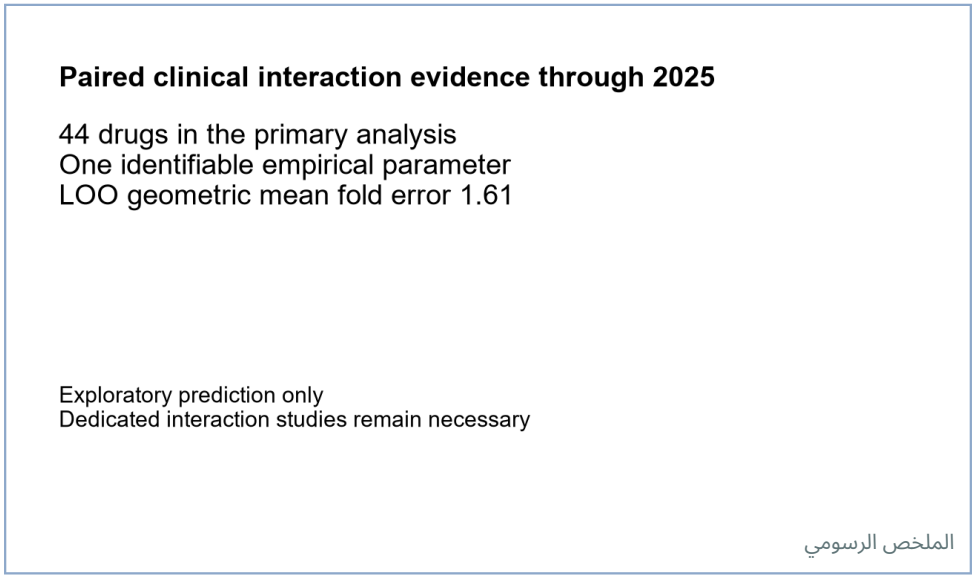
عهد صقر الحارثي[1,*]، أحمد الغامدي[2]، عائشة هادي القحطاني[3]، البتول محمد الشيخ[4]

تاريخ النشر	تاريخ القبول	تاريخ التقديم
30 يونيو 2025	25 يونيو 2025	20 يونيو 2025

[1] جامعة الأميرة نورة بنت عبدالرحمن، الرياض، المملكة العربية السعودية
[2] جامعة الملك عبدالعزيز، جدة، المملكة العربية السعودية
[3] جامعة الملك خالد، المملكة العربية السعودية
[4] جامعة الملك خالد، المملكة العربية السعودية

*** المراسلة:** fatemalumora@gmail.com

الملخص



الملخص الرسومي

الخلفية: إن دراسات التداخل السريرية المخصصة باستخدام المحفز المرجعي الريفامبيسين مكلفة، وكثيرًا ما تُستكمل في مرحلة متأخرة من التطوير الدوائي. ولم يُقدَّر كميًا في الأدبيات السريرية المعاصرة ما إذا كان مقدار تداخل الريفامبيسين يمكن توقعه من دراسة مثبط قوي للسيتوكروم P450 3A (CYP3A) أُجريت بالفعل على الدواء المتأثر نفسه.

الطرق: قُيّدت بأثر رجعي نتائج بحث مجمد في PubMed استُرجع في 6 نوفمبر 2026 بالتقارير المنشورة حتى 31 ديسمبر 2025. وتوافرت نسب مزدوجة لـ AUC مع المثبط والريفامبيسين لـ 48 دواءً، دخل 44 منها التحليل الأساسي لـ CYP3A. ولُوئم نموذج ساكن تجريبي بمعامل واحد قابل للتعيين على المقياس اللوغاريتمي، مع

2,000 إعادة معاينة على مستوى الدواء وتحقق متقاطع بترك دواء واحد، مقابل انحدار لوغاريتمي مزدوج ومتنبئ بلا متغير مرافق. ولا يثبت هذا التقييد الزمني اكتمال البحث الأصلي المعتمد على قاعدة واحدة.

النتائج: بلغ المعامل الفعال K مقدار 9.30 (فاصل ثقة 95% بإعادة المعاينة 7.41–11.65). ويقابل ذلك L = 10.30 فقط عند فرض اكتمال التثبيط؛ ولا يمكن تقدير اكتمال التثبيط وقوة التحريض كل منهما على حدة من النسب المزدوجة. وبلغ خطأ الأضعاف المتوسط الهندسي داخل العينة 1.59 (1.41–1.77). وفي التحقق بترك دواء واحد بلغت الأخطاء 1.61 للنموذج الساكن و1.56 للانحدار اللوغاريتمي و1.91 للمتنبئ بلا متغير؛ ووقعت 79.5% من تنبؤات النموذج الساكن ضمن ضعفين و93.2% ضمن ثلاثة أضعاف. وحددت عتبة نسبة المثبط ≤ 2 نسبة ريفامبيسين ≥ 0.20 بحساسية 81.8% (61.5–92.7) ونوعية 77.3% (56.6–89.9).

الاستنتاجات: حمل مقدار تداخل المثبط معلومات عن انخفاض التعرض مع الريفامبيسين في هذا التوليف الاستكشافي المقيد زمنيًا، لكن خطأ التنبؤ ظل كبيرًا. والمعامل المقدر فعال وتجريبي، وليس معامل تحريض بيولوجيًا مقاسًا بصورة مستقلة. ولا يحل النموذج محل دراسات التداخل المخصصة ولا يثبت قواعد لتعديل الجرعات.

الكلمات المفتاحية: التداخل الدوائي الدوائي؛ السيتوكروم P450 3A؛ الريفامبيسين؛ تحريض الإنزيم؛ الحرائك الدوائية؛ المراجعة المنهجية؛ علم الأدوية السريري

للاستشهاد: عهد صقر الحارثي، أحمد الغامدي، عائشة هادي القحطاني، البتول محمد الشيخ. التنبؤ بمقدار تداخل الريفامبيسين انطلاقًا من تداخلات المثبطات القوية لـ CYP3A في التقارير السريرية المنشورة من 2020 حتى 2025. المجلة متعددة التخصصات للرعاية الصحية. MHJ-2026-000376:(6)1;2025. © المؤلفون. منشور بنظام الوصول المفتوح بموجب رخصة المشاع الإبداعي نَسب المُصنَّف 4.0 الدولية (CC BY 4.0)، https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

1. المقدمة

يُعد إعطاء محفز قوي للسيتوكروم P450 3A (CYP3A) بالتزامن مع دواء تجري تصفيته عبر هذا الإنزيم واحدًا من التداخلات الحرائكية الدوائية القليلة التي تسبب عادةً فشلًا علاجيًا لا سُميّة. فالريفامبيسين، وهو المحفز المرجعي المستخدم في دراسات التداخل التنظيمية، يزيد فعالية CYP3A الكبدية والمعوية عبر التنشيط النسخي الذي يتوسطه مستقبل البريغنان X، ويمكنه أن يخفض تعرض الدواء المتأثر بأكثر من 90%. والعواقب ليست افتراضية: إذ يترجَم فقدان التعرض للأدوية المضادة للفيروسات القهقرية أو المضادة للأورام أو المضادة للتخثر أثناء العلاج المحتوي على الريفامبيسين ترجمةً مباشرة إلى انفلات فيروسي أو تقدم ورمي أو تخثر.

تبقى دراسات التداخل السريرية المعيار المرجعي لتوصيف التثبيط والتحريض القويين. ويوفر التقييم المستند إلى المؤشرات الحيوية والنمذجة الحرائكية القائمة على الفسيولوجيا نهجين مكملين يحتاجان بيانات إضافية وتأهيلًا بحسب الاستخدام [2, 3]. وقد يفيد تنبؤ بسيط من دراسة مثبط متاحة في ترتيب أولويات البحث، مع توضيح أخطائه وافتراضاته.

قد تحمل نسبة AUC مع المثبط معلومات عن قابلية التأثر بالتحريض في نموذج تصفية ساكن. واستُخدمت علاقات مشابهة لركائز CYP3A غير الفموية وCYP2B6 [4, 5]. لكن النسب المزدوجة وحدها لا تعيّن اكتمال التثبيط وقوة التحريض منفصلين؛ إذ يعتمد التنبؤ، دون تشبع، على K = (L - 1)/I فقط.

يرتبط السؤال ببحوث سلامة الدواء في السعودية، حيث تشمل إصلاحات المنظومة الصحية تحسين الرعاية الصيدلانية [6]. ولا تتضمن هذه المراجعة تحققًا على مستوى المرضى السعوديين؛ بل تتناول سؤال تنبؤ حرائكي عام دون إثبات فعالية سريرية محلية.

أعدنا تحليل نسب AUC السريرية المزدوجة من التقارير المنشورة من 2020 حتى 2025، وقدّرنا معاملًا ساكنًا فعالًا واحدًا، وقيّمنا دقة التنبؤ بالتحقق المتقاطع على مستوى الأدوية، ووصفنا عتبة فرز لفقدان كبير في التعرض.

2. الطرق

2.1 التصميم والإبلاغ

هذه إعادة تحليل مقيدة زمنيًا لبحث منهجي سابق في قاعدة بيانات واحدة مع توليف نسب حرائكية دوائية مجمعة. ووجّه PRISMA 2020 الإبلاغ [1]، لكن المراجعة الأصلية لم تُسجل مسبقًا ولم ينفذ الاستخراج بصورة مستقلة ومزدوجة. وأُدخل حد النشر والنموذج القابل للتعيين أثناء المراجعة التحريرية بعد معرفة النتائج الأصلية.

2.2 مصدر البيانات والبحث

نُفذ البحث المرفق في PubMed بتاريخ 6 نوفمبر 2026 باستخدام مصطلحات المثبطات والريفامبيسين والمرحلة الأولى والحرائك الدوائية، مع الاقتصار على الإنجليزية منذ 2020. وفُحصت تواريخ النشر في ملفات XML المجمدة واستُبعدت السجلات المنشورة أول مرة بعد 31 ديسمبر 2025. ومن 107 سجلات مسترجعة، كان 99 منشورًا بحلول 2025. وهذا تقييد رجعي لبحث مرفق، وليس بحثًا أُجري في 2025 أو بحثًا شاملًا جديدًا جرى التحقق منه. وقد تفوّت قيود البحث والاعتماد على قاعدة واحدة دراسات مؤهلة.

2.3 معايير الأهلية

وصفت التقارير المؤهلة دراسة حرائكية دوائية سريرية في البالغين أُعطي فيها الدواء المتأثر منفردًا ومع الريفامبيسين متعدد الجرعات، ودُرس فيها الدواء المتأثر نفسه أيضًا مع مثبط قوي لـ CYP3A ضمن برنامج التطوير نفسه، مع الإبلاغ عن نسبة AUC بالمتوسط الهندسي أو المتوسط الهندسي للمربعات الصغرى لكلا الدوائين المحدِثين للتداخل. واستُبعدت التقارير التي تعرض نسبًا متوقعة بالنمذجة فقط، والمراجعات، وتحليلات الحرائك الدوائية السكانية، وتقارير الحالات، والتقارير المختبرية فقط، وكذلك التقارير التي تعذّر الحصول منها على نسبة مزدوجة قابلة للاستخدام.

ضمّت مجموعة التحليل الأساسية الأدوية المتأثرة التي عزا الباحثون في المصدر تداخلها إلى CYP3A الكبدي أو المعوي. أما الأدوية التي حدد الباحثون في المصدر لها مسارًا مهيمنًا مختلفًا — البروتين السكري P أو CYP2C8 — والأدوية التي دُرست في مرضى لا في مشاركين أصحاء، فقد أُبقيت خارج المجموعة الأساسية وحُللت على حدة، لأن نسبة AUC مع المثبط لا تحمل في هذه الحالات معلومات عن التصفية التي يتوسطها CYP3A.

2.4 المتغيرات والنواتج

استُخرج لكل دواء متأثر ما يلي: نسبة AUC مع المثبط القوي لـ CYP3A (مع تفضيل AUC الممتدة إلى ما لا نهاية، وإلا فـ AUC حتى آخر تركيز قابل للقياس الكمي)، وهوية ذلك المثبط، ونسبة AUC مع الريفامبيسين متعدد الجرعات، ومجتمع الدراسة، ومسار الإطراح المهيمن كما وصفه الباحثون في المصدر، ومعرّف PubMed. وكان الناتج الأساسي هو التوافق بين نسبة AUC مع الريفامبيسين المتوقعة من نسبة AUC مع المثبط ونسبة AUC مع الريفامبيسين المرصودة.

2.5 التحليل الإحصائي

لتكن f* = max(0, 1 - 1/AUCRinh) النسبة الظاهرة لمسار CYP3A عند افتراض تثبيط كامل. ويكون التنبؤ التجريبي المعدل:

AUCRrif = 1 / (1 + K · f*)،

حيث K معامل فعال واحد. وفي الصياغة الأصلية غير المشبعة:

K = (L - 1) / I. ومن ثم لا يمكن تعيين I وL كل منهما على حدة من هذه المشاهدات.

قُدّر K بتصغير مربعات أخطاء التنبؤ اللوغاريتمية مع K > 0. واستُخدمت 2,000 إعادة معاينة لا معلمية على مستوى الأدوية وفواصل ثقة 95% بالمئينات. وإذا ثُبّت I عند 1 فإن L = 1 + K بالافتراض، ولا يجوز تفسيره كتقدير تحريض مستقل. وإعادة الصياغة والتقييد الزمني تصحيحان تحريريّان وليسا تحليلين محددين مسبقًا.

حُذف كل دواء بالتناوب، وأُعيد تقدير المعامل والتنبؤ بنسبة الدواء المحذوف. وكانت المقارنة بانحدار لوغاريتمي مزدوج والمتوسط الهندسي لنسبة الريفامبيسين. ولُخص الأداء بخطأ الأضعاف المتوسط الهندسي وخطأ الأضعاف الاتجاهي وRMSE اللوغاريتمي والنسب ضمن ضعفين وثلاثة أضعاف. وسُحبت اختبارات الدلالة السابقة على 48 دواءً ولم تُنقل إلى تحليل 44 دواءً.

قُيّمت عتبة AUCRinh ≥ 2 مقابل AUCRrif ≤ 0.20 مع فواصل Wilson بنسبة 95%. وشملت الحساسية المعدلة جميع الأدوية الـ 48 المؤهلة زمنيًا، ومجموعة إيتراكونازول، واستبعاد ميدازولام. وأُلغي تحليل تحرير I لأن النموذج المعدل يقدر K فقط. ووصف ارتباط Spearman العلاقة بين النسب.

أُجري الحساب المعدل باستخدام Python وNumPy وpandas وSciPy، وبذرة 20261108. وحُفظ ملف المدخلات الأصلي دون تغيير، مع جدول منفصل للأهلية الزمنية ونتائج معدلة. وجميع الأدلة الداخلة في التحليل المعدل منشورة حتى 31 ديسمبر 2025؛ أما الاسترجاع وإعادة التحليل فحدثا في 2026.

3. النتائج

3.1 اختيار الدراسات وخصائصها

من بين 107 سجلات في البحث المرفق، كان 99 منشورًا بحلول 2025. وشملت مجموعة الأدوية الـ 52 أربعة أدوية نُشرت تقاريرها أول مرة في 2026: aildenafil وvebreltinib وDA-8010 وtinlarebant؛ فاستُبعدت. وبقي 48 دواءً مؤهلًا زمنيًا، احتفظ أربعة منها باستبعادات المسار أو عينة المرضى الأصلية، وبذلك دخل 44 التحليل الأساسي. والسجلات والتقارير والأدوية وحدات مختلفة لا يجوز التعامل معها كوحدات متطابقة في مخطط PRISMA.

بلغت نسبة AUC مع الريفامبيسين 0.20 أو أقل لدى 22 من 44 دواءً. ويعرض الجدول 1 جميع النسب المزدوجة والتنبؤات المعدلة المقيدة زمنيًا. واحتُفظ بأربعة أدوية أخرى مؤهلة زمنيًا خارج التحليل الأساسي لأسباب المسار أو عينة المرضى الأصلية، كما في الجدول 4.

3.2 العلاقة بين تداخلي المثبط والمحفز

ارتبطت نسبتا AUC عكسيًا (Spearman rho = -0.759؛ P = 2.36 × 10-9). وهذا ارتباط بين برامج تطوير أدوية مختلفة، ولا يثبت علاقة تعرض سببية داخل المريض.

3.3 النموذج الميكانيكي

بلغ K مقدار 9.30 (فاصل ثقة 95% بإعادة المعاينة 7.41–11.65). وتعتمد القيمة المكافئة L = 10.30 على افتراض التثبيط الكامل. ولا يمكن تعيين تقدير أو فاصل ثقة مستقل لاكتمال التثبيط. وسُحب الادعاء السابق I = 0.98 وتفسير L بوصفه تقديرًا بيولوجيًا مستقلًا.

بلغ خطأ الأضعاف المتوسط الهندسي داخل العينة 1.59 (فاصل ثقة 95% 1.41–1.77)، وخطأ الأضعاف الاتجاهي 0.998 وRMSE اللوغاريتمي 0.569. وكانت 79.5% من التنبؤات ضمن ضعفين و95.5% ضمن ثلاثة أضعاف. ولا يعني التوافق المتوسط غياب الخطأ لدواء بعينه.

3.4 الأداء التنبؤي بعد التحقق المتقاطع

بلغ خطأ الأضعاف المتوسط الهندسي في التحقق بترك دواء واحد 1.61 للنموذج الساكن و1.56 للانحدار اللوغاريتمي و1.91 للمتنبئ بلا متغير. ووقعت 79.5% من تنبؤات النموذج الساكن ضمن ضعفين و93.2% ضمن ثلاثة أضعاف. وهذه نتائج إعادة معاينة داخلية على مستوى الأدوية وليست تحققًا استباقيًا مستقلًا (الجدول 2).

لم تفسر نسبة المثبط بصورة كاملة أكبر حالات فقدان التعرض. وقد تسهم تأثيرات المرور الأول المعوي والنواقل وتصميم الدراسات وخطأ الاستخراج. واستُبعد aildenafil بحسب تاريخ النشر ولم يعد يسهم في المنحنى الملائم أو الأخطاء المبلغ عنها.

3.5 قاعدة الفرز

أعطت عتبة الفرز 18 إيجابيًا حقيقيًا و5 إيجابيات كاذبة و4 سلبيات كاذبة و17 سلبيًا حقيقيًا. وبلغت الحساسية 81.8% (فاصل ثقة 95% 61.5–92.7)، والنوعية 77.3% (56.6–89.9)، والقيمة التنبئية الإيجابية 78.3% (58.1–90.3)، والسلبية 81.0% (60.0–92.3). وفقدت أربعة أدوية ذات نسبة مثبط دون 2 ما لا يقل عن 80% من التعرض؛ فالنتيجة السلبية لا تنفي تداخلًا كبيرًا.

3.6 تحليلات الحساسية

يعرض الجدول 3 تحليلات الحساسية المعدلة، التي تغير مجموعة الأدوية المؤهلة مع الإبقاء على نموذج المعامل الواحد القابل للتعيين. وتحل النتائج المعدلة محل نتائج التحليل الأساسي السابق على 48 دواءً. ولا يفصل أي منها اكتمال التثبيط عن قوة التحريض.

استبعد تحليل حساسية لاحق إضافي ستة برامج بسبب جمع المستقلبات الفعالة أو التعزيز بالريتونافير أو أهمية مسارات غير CYP3A: mobocertinib وsimnotrelvir وtucatinib وozanimod وvericiguat وmanogepix. وفي الأدوية الـ38 الباقية بلغ K 9.16 وخطأ الأضعاف المتوسط الهندسي داخل العينة 1.57. ويختبر ذلك عدم تجانس سياق النموذج، وليس تحققًا مستقلًا أو تحليلًا محددًا مسبقًا.

الجدول 1. نسب AUC المزدوجة والتنبؤات المعدلة بمعامل واحد لـ 44 دواءً من تقارير منشورة حتى 2025.

Drug / الدواء	PMID	Inhibitor / المثبط	AUCR inh	AUCR rif	*f	Predicted	Fold error
Youkenafil	35605912	itraconazole	12.000	0.0200	0.917	0.1050	5.25
Lemborexant	33455055	itraconazole	3.702	0.0340	0.730	0.1284	3.78
Mobocertinib	34145979	itraconazole	6.270	0.0500	0.841	0.1134	2.27
Balovaptan	32935287	itraconazole	5.570	0.0700	0.820	0.1159	1.66
Almonertinib	34267345	itraconazole	3.380	0.0740	0.704	0.1325	1.79
Zanubrutinib	31875923	itraconazole	3.800	0.0740	0.737	0.1273	1.72
Avacopan	38423992	itraconazole	2.190	0.0741	0.543	0.1652	2.23
Iclepertin	34716565	itraconazole	5.970	0.0980	0.832	0.1144	1.17
TPN171	40640049	itraconazole	2.857	0.0986	0.650	0.1419	1.44
Limertinib	37811634	itraconazole	3.898	0.1214	0.743	0.1263	1.04
Pemigatinib	34282472	itraconazole	1.880	0.1500	0.468	0.1868	1.25
Ocedurenone	37357226	itraconazole	2.040	0.1600	0.510	0.1742	1.09
Soticlestat	38123352	itraconazole	1.240	0.1640	0.194	0.3571	2.18
FHND9041	40336126	itraconazole	1.683	0.1651	0.406	0.2095	1.27
Naldemedine	32323104	itraconazole	2.910	0.1700	0.656	0.1408	1.21
Senaparib	36458825	itraconazole	2.800	0.1700	0.643	0.1433	1.19
Iberdomide	32965548	itraconazole	2.400	0.1800	0.583	0.1556	1.16
Midazolam	39073244	itraconazole	11.220	0.1800	0.911	0.1056	1.70
Simnotrelvir	39299559	itraconazole	1.250	0.1850	0.200	0.3496	1.89
Rimegepant	39364583	itraconazole	4.140	0.1900	0.758	0.1242	1.53
Laquinimod	32237115	ketoconazole	3.100	0.2000	0.677	0.1370	1.46
Brigatinib	31287236	itraconazole	2.010	0.2000	0.502	0.1763	1.13
Zilurgisertib	40462754	itraconazole	2.130	0.2100	0.531	0.1685	1.25
Tropifexor	35962468	itraconazole	1.470	0.2300	0.320	0.2517	1.09
Parsaclisib	32515832	itraconazole	2.070	0.2300	0.517	0.1722	1.34
Entrectinib	34417912	itraconazole	6.040	0.2300	0.834	0.1141	2.01
Olverembatinib	39228016	itraconazole	2.587	0.2481	0.613	0.1491	1.66
Bictegravir	40518723	voriconazole	1.610	0.2500	0.379	0.2211	1.13
Gilteritinib	32304015	itraconazole	2.214	0.2850	0.548	0.1639	1.74
Esaxerenone	32250463	itraconazole	1.530	0.3120	0.346	0.2369	1.32
Capmatinib	36087217	itraconazole	1.420	0.3350	0.296	0.2666	1.26
Fruquintinib	40366223	itraconazole	1.100	0.3500	0.091	0.5419	1.55
Futibatinib	37132707	itraconazole	1.410	0.3600	0.291	0.2699	1.33
Pexidartinib	36264536	itraconazole	1.730	0.3700	0.422	0.2031	1.82

Drug / الدواء	PMID	Inhibitor / المثبط	AUCR inh	AUCR rif	*f	Predicted	Fold error
Savolitinib	34322894	itraconazole	1.084	0.3850	0.077	0.5812	1.51
Sotorasib	38421129	itraconazole	1.260	0.4900	0.206	0.3426	1.43
SHR0302	37005376	itraconazole	1.480	0.5100	0.324	0.2490	2.05
Tucatinib	35931943	itraconazole	1.300	0.5200	0.231	0.3178	1.64
Manogepix	38757982	itraconazole	1.000	0.5470	0.000	1.0000	1.83
Ritlecitinib	40331456	itraconazole	1.150	0.5500	0.130	0.4518	1.22
SKLB1028	39533673	itraconazole	1.280	0.7000	0.219	0.3295	2.12
Vericiguat	32458378	ketoconazole	1.130	0.7100	0.115	0.4831	1.47
Ozanimod	32857315	itraconazole	1.130	0.7600	0.115	0.4831	1.57
Asciminib	35616006	clarithromycin	1.350	0.8700	0.259	0.2931	2.97

AUC: المساحة تحت المنحنى. التنبؤ = 1/[1 + K(1 - 1/AUCRinh)] مع K = 9.30، وتُصفّر النسبة الظاهرة إذا كانت سالبة. خطأ الأضعاف هو الأكبر بين المرصود/المتوقع والمتوقع/المرصود. وتُعرّف المصادر بأرقام PubMed.

الجدول 2. الأداء التنبئي بالتحقق بترك دواء واحد في 44 دواءً مؤهلًا زمنيًا.

Model / النموذج	GMFE	AFE	log RMSE	-Within 2 % fold	-Within 3 % fold
Static K / الساكن	1.611	0.997	0.583	79.5	93.2
Log–log / اللوغاريتمي	1.557	1.005	0.586	81.8	93.2
No covariate / بلا متغير	1.907	1.000	0.843	59.1	81.8

RMSE = الجذر التربيعي لمتوسط مربعات الخطأ. ويقيس خطأ الأضعاف المتوسط التحيز المنهجي، وتشير القيمة 1.00 إلى انعدام التحيز؛ ويقيس خطأ الأضعاف المتوسط الهندسي متوسط مقدار الخطأ بصرف النظر عن اتجاهه. وأُعيد تقدير كل نموذج مع حذف كل دواء بالتناوب واستُخدم للتنبؤ بالدواء المحذوف.

الجدول 3. تحليلات الحساسية المعدلة بمعامل واحد باستخدام تقارير منشورة حتى 2025.

Analysis / التحليل	n	K	L if I=1	GMFE	-Within 2 % fold
All eligible / جميع المؤهلة	48	8.678	9.678	1.626	81.2
Itraconazole / إيتراكونازول	40	9.843	10.843	1.595	80.0
Without midazolam / دون ميدازولام	43	9.473	10.473	1.594	79.1

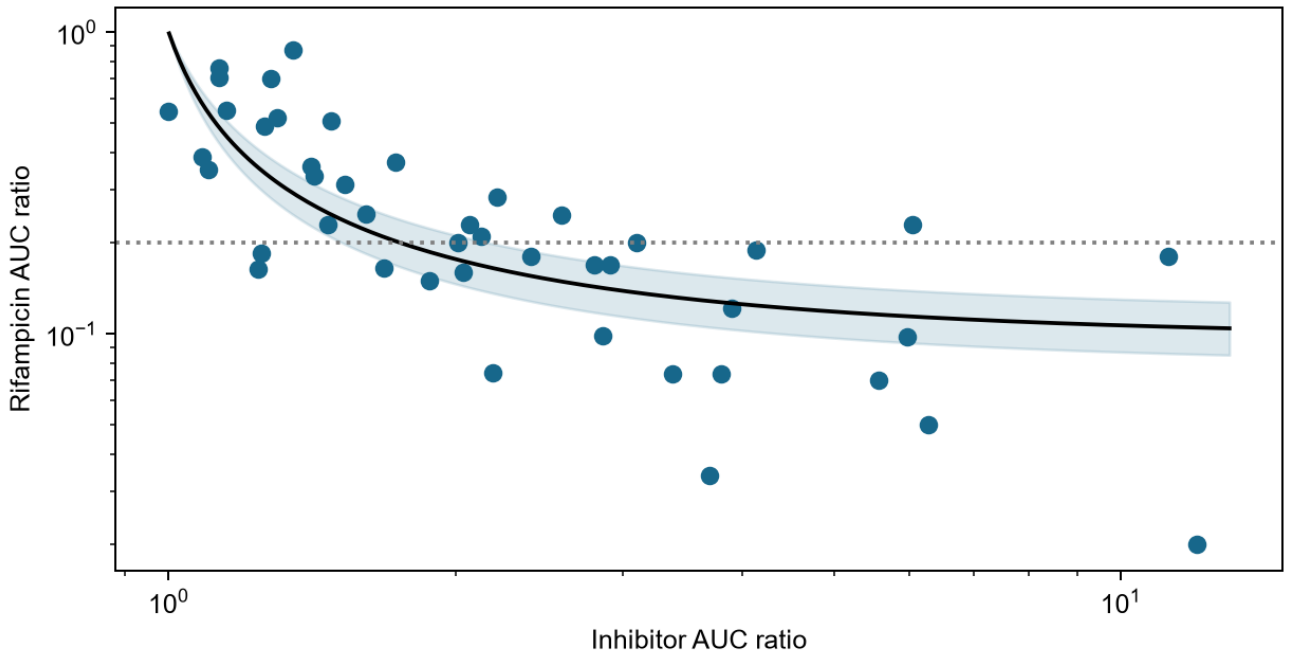
K معامل تجريبي فعال. وتساوي L القيمة 1 + K فقط عند فرض تثبيط كامل. ولا تقيس هذه المعالم التثبيط والتحريض البيولوجيين كلًا على حدة.

الجدول 4. الأدوية المتأثرة المُبقاة خارج مجموعة التحليل الأساسية، مع سبب الاستبعاد.

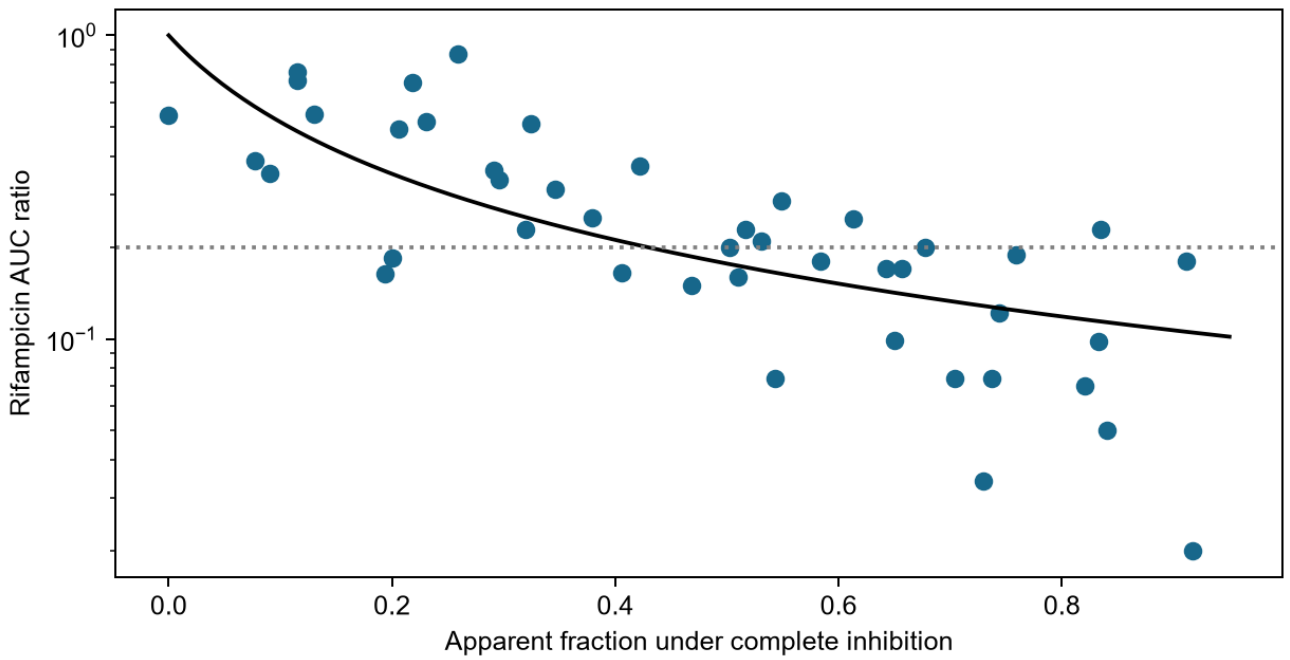
الدواء المتأثر	مثبط CYP3A	نسبة AUC مع المثبط	نسبة AUC مع الريفامبيسين	المسار المهيمن المُبلَّغ عنه	الفئة المدروسة	PMID
باميباريب	إيتراكونازول	0.99	0.57	CYP3A وCYP2C8	مرضى بأورام صلبة	33772633
تريلاسيكليب	إيتراكونازول	0.86	0.83	ليس المسار المهيمن CYP3A	مشاركون أصحاء	35842567
فيلغوتينيب	إيتراكونازول	1.45	0.73	متوسَّط بالبروتين السكري P	مشاركون أصحاء	34498807

الدواء المتأثر	مثبط CYP3A	نسبة AUC مع المثبط	نسبة AUC مع الريفامبيسين	المسار المهيمن المُبلَّغ عنه	الفئة المدروسة	PMID
تالازوباريب	إيتراكونازول	1.56	1.02	البروتين السكري P، لا CYP3A	مرضى بأورام صلبة	31770456

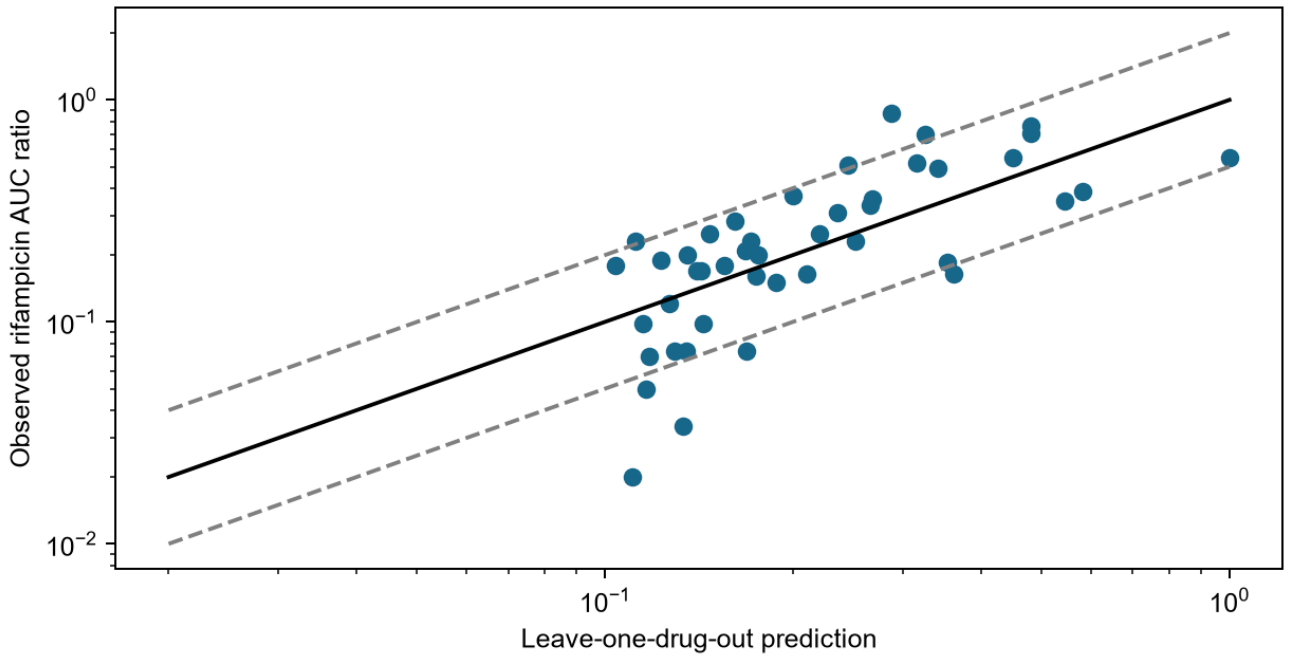
AUC = المساحة تحت منحنى التركيز البلازمي مقابل الزمن؛ CYP3A = السيتوكروم P450 3A؛ PMID = معرّف PubMed. وبالنسبة إلى هذه الأدوية تعكس نسبة AUC مع المثبط تعديلًا للنواقل أو مسارًا إنزيميًا غير CYP3A، ومن ثم فهي لا تحمل معلومات عن التصفية التي يتوسطها CYP3A؛ وقد حُللت في تحليل الحساسية المجمّع فقط.



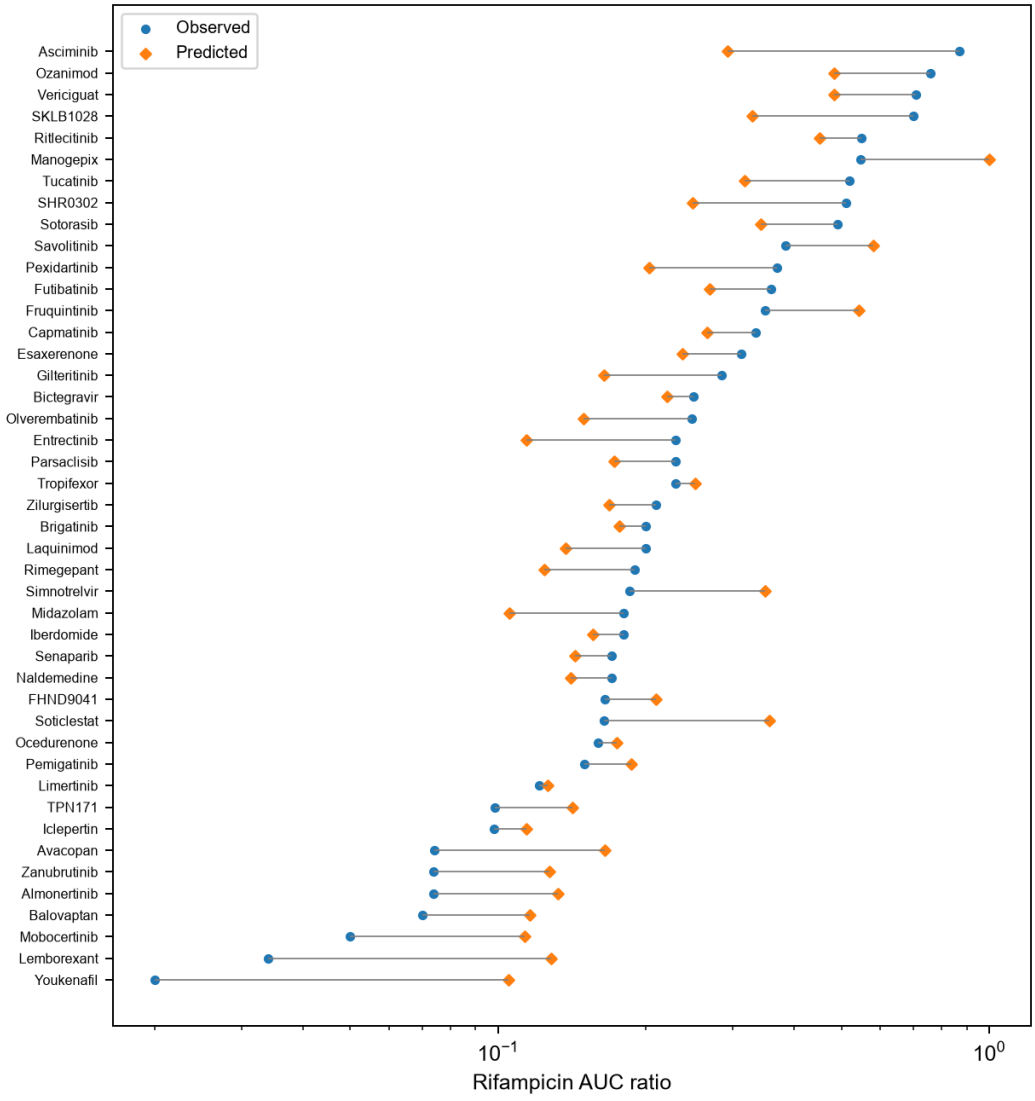
الشكل 1. نسب AUC مع المثبط والريفامبيسين لـ 44 دواءً والمنحنى المعدل بمعامل واحد. يمثل التظليل فاصل إعادة المعاينة للمنحنى وليس فاصل تنبؤ فردي. كلا المحورين لوغاريتمي.



الشكل 2. نسبة AUC مع الريفامبيسين مقابل 1/AUCRinh = 1 - f* عند افتراض تثبيط كامل. يستخدم المنحنى K = 9.30؛ وf* كمية ظاهرية في النموذج لا نسبة تصفية مقاسة بصورة مستقلة.



الشكل 3. نسب الريفامبيسين المرصودة مقابل التنبؤات بالتحقق بترك دواء واحد لـ 44 دواءً. يمثل الخط المتصل التطابق والمتقطع حدود خطأ الضعفين.



الشكل 4. نسب AUC مع الريفامبيسين المرصودة والمتوقعة بالنموذج المعدل لكل دواء من الأدوية الـ 44 المؤهلة زمنيًا في التحليل الأساسي.

4. المناقشة

4.1 النتائج الرئيسية

احتفظ التحليل المقيد زمنيًا بعلاقة عكسية بين نسب المثبط والريفامبيسين. وبلغ خطأ الأضعاف المتوسط الهندسي بالتحقق بترك دواء واحد 1.61 للنموذج الساكن و1.56 للانحدار اللوغاريتمي. وبلغت حساسية الفرز 81.8% ونوعيته 77.3% مع فواصل واسعة. وتدعم النتائج بحوث التنبؤ الإضافية ولا تتحقق من خوارزمية جرعات عند سرير المريض.

التصحيح المنهجي الأساسي هو قابلية التعيين؛ إذ يعتمد التنبؤ الأصلي غير المشبع على I/(L - 1)، فلا يصح الإبلاغ عن تقديرين مستقلين لـ I وL. ويجب اعتبار K متنبئًا تجريبيًا عبر برامج دوائية غير متجانسة. ولا يثبت استقراره الظاهري أثر تحريض بيولوجيًا ثابتًا. ويظل نحو خُمس تنبؤات التحقق الداخلي خارج حدود الضعفين.

4.2 المقارنة بالأعمال السابقة

استُخدمت العلاقات الساكنة سابقًا لركائز CYP3A غير الفموية وCYP2B6 [4, 5]. ويفحص التحليل الحالي التنبؤ عبر برامج المثبط والمحفز المزدوجة باستخدام نسبة المثبط متغيرًا تنبئيًا والتحقق الداخلي على مستوى الأدوية لتقدير الخطأ. ولا يفصل المعامل الفعال المساهمة الكبدية عن المعوية.

لا يثبت تصنيف المثبط بأنه قوي اكتمال التثبيط في كل دراسة ولا يعيّن I من هذه البيانات. ويظل التقييم بالمؤشرات الحيوية [2] ونماذج PBPK [3] مكملين. وتعتمد التنبؤات على الجرعات والمدد وطرق الإعطاء ومسارات الإطراح المنافسة في التقارير الأصلية.

قد تعكس الأخطاء الكبيرة المرور الأول المعوي والكبدي أو تعديل النواقل أو عدم يقين القياس والاستخراج. ولا تميز التقديرات النقطية المزدوجة بين هذه التفسيرات. وتبقى تفسيرات القيم المتطرفة فرضيات تحتاج تأكيدًا من التقارير الكاملة.

4.3 الانعكاسات على الممارسة السريرية في المملكة العربية السعودية

الصلة بالسعودية غير مباشرة؛ إذ يجمع التوليف قياسات تداخل مجمعة منشورة ولا يدرس عينة مرضى محلية. ويتطلب التطبيق تحققًا استباقيًا مستقلًا في السكان المستهدفين وتقييم الأدوية المتداخلة والأمراض المرافقة وعلاقات التعرض والاستجابة.

من الاستخدامات البحثية الممكنة ترتيب أولويات دراسات التداخل المخصصة. ولا ينبغي أن يوجه النموذج زيادة الجرعات أو يُدمج بوصفه قاعدة قرار سريرية متحققًا منها. وتبين السلبيات الكاذبة الأربع أن نسبة مثبط متواضعة لا تطمئن إلى سلامة مشاركة الريفامبيسين.

4.4 مواطن القوة والمحدوديات

تشمل نقاط القوة قابلية تتبع معرفات المصادر المنشورة، وحفظ المدخلات المجمدة، وحد نشر صريح، وإعادة معاينة معدلة على مستوى الأدوية. ولا تثبت قابلية إعادة الحساب صحة الأدلة المستخرجة أو اكتمالها.

تبقى قيود مهمة: قد يفوّت البحث الإنجليزي في PubMed ومرشح المرحلة الأولى دراسات مؤهلة؛ ولم يُكرر الاستخراج بصورة مستقلة؛ وعوملت التقديرات النقطية كأنها بلا خطأ؛ واختلفت أنظمة المثبط والريفامبيسين وتعريفات AUC؛ ولم يقدم تقييم منهجي متحقق منه لجودة الدراسات؛ ولم يُجر تحقق استباقي مستقل. وأُدخل الحد الزمني وتعديل النموذج بعد معرفة النتائج. ويلزم قبل القبول النهائي تحقق من النصوص الكاملة ومخطط فرز قابل لإعادة الإنتاج يربط التقارير بالأدوية. وأُجريت معظم التجارب الأصلية خارج السكان العرب؛ وهذه خلاصة أدلة مجمعة وليست دراسة سريرية أصلية لعينة عربية ولا تحققًا محليًا.

قورن أثناء التصحيح استخراج النسب بالملخصات الأصلية الـ44 المودعة، مع فحوص موجهة للنص الكامل حيث أمكن. ولا تتحقق الملخصات من كل دقة عددية أو بند جودة. ويقيس mobocertinib تعرض الأصل والمستقلبات الفعالة معًا، ويعزز simnotrelvir بالريتونافير، ولعدة أدوية مسارات بديلة مهمة؛ وليست هذه قياسات ميكانيكية متطابقة لتصفية CYP3A. وأُبقيت المجموعة الـ44 صراحةً كتوليف تجريبي مع حساسية 38 دواءً أعلاه.

4.5 البحوث المستقبلية

ينبغي التحقق المستقل من كل نسبة مستخرجة وقرار أهلية، وتوسيع البحث والتحقق منه، وحساب عدم اليقين على مستوى الدراسات، واختبار الأداء في برامج أدوية لم تدخل بناء النموذج. ويتطلب تعيين التثبيط والتحريض منفصلين معلومات إضافية أو قيودًا؛ ولا يكفي تكبير مجموعة النسب المزدوجة نفسها.

5. الاستنتاجات

في التقارير المنشورة من 2020 حتى 2025، تنبأت نسبة AUC مع المثبط القوي بجزء من تباين فقدان التعرض مع الريفامبيسين. وبلغ خطأ الأضعاف المتوسط الهندسي في التحقق بترك دواء واحد للنموذج المصحح 1.61. وتمنع أخطاؤه وسلبياته الكاذبة إحلاله محل دراسات التداخل المخصصة. ومعامله الفعال ارتباط تجريبي لا معامل تحريض بيولوجيًا معينًا بصورة مستقلة.

الإقرارات

التمويل: لا ينطبق

تضارب المصالح: لا ينطبق

بيان مجلس المراجعة المؤسسية: استخدمت هذه الدراسة معالم حرائكية دوائية مجمّعة ومتاحة للعموم ومجرّدة من محددات الهوية ومنشورة في الأدبيات المحكّمة فقط. ولم يُلحَق أي مشاركين من البشر ولم يُطّلع على أي بيانات على مستوى الأفراد؛ ولم تُطلب موافقة مجلس مراجعة مؤسسية ولا يُدَّعى الحصول عليها.

بيان الموافقة المستنيرة: لا ينطبق. استخدمت الدراسة بيانات مجمّعة منشورة فقط.

إتاحة البيانات: أُدرجت أرقام PubMed للمصادر في الجداول. واستُرجع البحث المرفق في 6 نوفمبر 2026. وترافق إعادة التحليل التحريرية النسب المزدوجة المؤهلة زمنيًا وتدقيق التواريخ والحساب المصحح بمعامل واحد والنتائج العددية. ونُشرت المصادر الأصلية بحلول 31 ديسمبر 2025؛ ولم تُؤرَّخ تواريخ النشر أو الاسترجاع بأثر رجعي.

مساهمات المؤلفين: لا ينطبق

المراجع

[1] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.

[2] Ishiguro A, Kusuhara H, Kimoto E, Miyoshi S, Mizuno K, Hoshino M, et al. Utility of biomarker-informed drug interaction evaluation in drug development and regulatory decision making. Clin Pharmacol Ther. 2025;117:398-402. doi:10.1002/cpt.3436.

[3] Yang CG, Chen T, Si WT, Wang AH, Ren HC, Wang L. High-performance PBPK model for predicting CYP3A4 induction-mediated drug interactions: a refined and validated approach. Front Pharmacol. 2025;16:1521068. doi:10.3389/fphar.2025.1521068.

[4] Tomita Y, Yahata M, Hashimoto M, Nishimuta H, Kawaguchi H, Matsushita H, et al. Prediction methods of drug-drug interactions of non-oral CYP3A4 substrates based on clinical interaction data after oral administrations. Drug Metab Pharmacokinet. 2020;35:345-353. doi:10.1016/j.dmpk.2020.03.006.

[5] Di Paolo V, Ferrari FM, Poggesi I, Quintieri L. Quantitative prediction of drug interactions caused by cytochrome P450 2B6 inhibition or induction. Clin Pharmacokinet. 2022;61:1297-1306. doi:10.1007/s40262-022-01153-y.

[6] Suleiman AK, Ming LC. Transforming healthcare: Saudi Arabia's vision 2030 healthcare model. J Pharm Policy Pract. 2025;18:2449051. doi:10.1080/20523211.2024.2449051.

[7] Liang F, Zhang Y, Xue Q, Yao N. Exploring inter-ethnic and inter-patient variability and optimal dosing of osimertinib: a physiologically based pharmacokinetic modeling approach. Front Pharmacol. 2024;15:1363259. doi:10.3389/fphar.2024.1363259.

[8] Gausi K, Mugerwa H, Siccardi M, Montanha MC, Lamorde M, Wiesner L, et al. Pharmacokinetics and safety of twice-daily ritonavir-boosted atazanavir with rifampicin. Clin Infect Dis. 2024;78:1246-1255. doi:10.1093/cid/ciad700.

[9] Liang L, Qin H, Liu G, Qian H, Xin L, Wu Q, et al. Pharmacokinetic drug interactions of TPN171 when coadministration with rifampicin or itraconazole. Clin Ther. 2025;47:706-712. doi:10.1016/j.clinthera.2025.06.005.

[10] Yang YO, Gong X, Wang P, Liu X, Getsy J, Sheng J, et al. Effect of itraconazole or rifampin on zilurgisertib pharmacokinetics when administered orally in healthy participants. Clin Pharmacol Drug Dev. 2025;14:583-591. doi:10.1002/cpdd.1553.

[11] Lu C, Cheng D, Xie Y, Shang M, Chen R, Zhu Y, et al. Effect of CYP3A4 inhibitor and induction on the pharmacokinetics and safety of FHND9041, a novel EGFR T790M inhibitor, in healthy Chinese. BMC Pharmacol Toxicol. 2025;26:97. doi:10.1186/s40360-025-00930-2.

[12] Bhardwaj R, Morris B, Matschke KT, Bertz R, Croop R, Liu J. Characterization of rimegepant drug-drug interactions using the cytochrome P450 probe drugs, itraconazole, rifampin, fluconazole, and midazolam. Headache. 2025;65:291-302. doi:10.1111/head.14836.

[13] Wang H, Yang Y, Chen Z, Fu L, Yu M, Jiang L, et al. Pharmacokinetics of olverembatinib (HQP1351) in the presence of a strong CYP3A4 inhibitor (itraconazole) or inducer (rifampin) in healthy volunteers. Clin Transl Sci. 2024;17:e70021. doi:10.1111/cts.70021.

[14] Chen J, Li J, Wu J, Song Y, Li L, Zhang J, et al. An open-label study to explore the optimal design of CYP3A drug-drug interaction clinical trials in healthy Chinese people. Pharmacol Res Perspect. 2024;12:e1252. doi:10.1002/prp2.1252.

[15] Cao B, Huang L, Liu M, Lin H, Ma T, Zhao Y, et al. Phase 1 study to evaluate the effects of rifampin or itraconazole on the pharmacokinetics of limertinib (ASK120067), a novel mutant-selective inhibitor of the epidermal growth factor receptor in healthy Chinese subjects. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2023;19:653-664. doi:10.1080/17425255.2023.2260738.

[16] Wang K, Ding J, Li X, Guo W, Zhu X, Su Y, et al. Effects of itraconazole and rifampicin on the pharmacokinetics and safety of youkenafil, a novel phosphodiesterase type 5 inhibitor, in healthy Chinese subjects. Eur J Pharm Sci. 2022;175:106213. doi:10.1016/j.ejps.2022.106213.

[17] Desch M, Wunderlich G, Goettel M, Goetz S, Liesenfeld KH, Chan TS, et al. Effects of cytochrome P450 3A4 induction and inhibition on the pharmacokinetics of BI 425809, a novel glycine transporter 1 inhibitor. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2022;47:91-103. doi:10.1007/s13318-021-00723-y.

[18] Meneses-Lorente G, Fowler S, Guerini E, Kowalski K, Chow-Maneval E, Yu L, et al. In vitro and clinical investigations to determine the drug-drug interaction potential of entrectinib, a small molecule inhibitor of neurotrophic tyrosine receptor kinase. Invest New Drugs. 2022;40:68-80. doi:10.1007/s10637-021-01156-9.

[19] Zhang S, Jin S, Griffin C, Feng Z, Lin J, Venkatakrishnan K, et al. Effects of itraconazole and rifampin on the pharmacokinetics of mobocertinib (TAK-788), an oral epidermal growth factor receptor inhibitor, in healthy volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2021;10:1044-1053. doi:10.1002/cpdd.967.

[20] Landry I, Aluri J, Nakai K, Hall N, Miyajima Y, Ueno T, et al. Evaluation of the CYP3A and CYP2B6 drug-drug interaction potential of lemborexant. Clin Pharmacol Drug Dev. 2021;10:681-690. doi:10.1002/cpdd.915.

[21] Derks MGM, Wandel C, Young A, Bolt SK, Meyenberg C. Open-label assessment of the effects of itraconazole and rifampicin on balovaptan pharmacokinetics in healthy volunteers. Adv Ther. 2020;37:4720-4729. doi:10.1007/s12325-020-01491-y.

[22] Li J, Rockich K, Yuska B, Zhou G, Epstein N, Punwani N, et al. An open-label study to assess the effect of itraconazole and rifampin on parsaclisib pharmacokinetics when administered orally in healthy participants. J Clin Pharmacol. 2020;60:1519-1526. doi:10.1002/jcph.1653.

[23] James AJ, Smith CC, Litzow M, Perl AE, Altman JK, Shepard D, et al. Pharmacokinetic profile of gilteritinib: a novel FLT-3 tyrosine kinase inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2020;59:1273-1290. doi:10.1007/s40262-020-00888-w.

[24] Tugnait M, Gupta N, Hanley MJ, Sonnichsen D, Kerstein D, Dorer DJ, et al. Effects of strong CYP2C8 or CYP3A inhibition and CYP3A induction on the pharmacokinetics of brigatinib, an oral anaplastic lymphoma kinase inhibitor, in healthy volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020;9:214-223. doi:10.1002/cpdd.723.

[25] Mu S, Tang Z, Novotny W, Tawashi M, Li TK, Ou Y, et al. Effect of rifampin and itraconazole on the pharmacokinetics of zanubrutinib (a Bruton's tyrosine kinase inhibitor) in Asian and non-Asian healthy subjects. Cancer Chemother Pharmacol. 2020;85:391-399. doi:10.1007/s00280-019-04015-w.

[26] Hoch M, Huth F, Sato M, Sengupta T, Quinlan M, Dodd S, et al. Pharmacokinetics of asciminib in the presence of CYP3A or P-gp inhibitors, CYP3A inducers, and acid-reducing agents. Clin Transl Sci. 2022;15:1698-1712. doi:10.1111/cts.13285.

[27] Tran JQ, Zhang P, Ghosh A, Liu L, Syto M, Wang X, et al. Single-dose pharmacokinetics of ozanimod and its major active metabolites alone and in combination with gemfibrozil, itraconazole, or rifampin in healthy subjects. Adv Ther. 2020;37:4381-4395. doi:10.1007/s12325-020-01473-0.

[28] Miao S, Bekker P, Armas D, Lor M, Han Y, Webster K, et al. Pharmacokinetic evaluation of the CYP3A4 and CYP2C9 drug-drug interaction of avacopan in 2 open-label studies in healthy participants. Clin Pharmacol Drug Dev. 2024;13:517-533. doi:10.1002/cpdd.1389.

[29] Arora P, Liu H, Ling J, Hindman JT, Marathe DD. Clinical evaluation of drug-drug interactions between bictegravir and strong inhibitors/inducers of the CYP3A4, UGT1A1, or P-gp pathways. J Clin Pharmacol. 2025;65:1420-1432. doi:10.1002/jcph.70061.

[30] Mu S, Lin C, Skrzypczyk-Ostaszewicz A, Bulat I, Maglakelidze M, Skarbova V, et al. The pharmacokinetics of pamiparib in the presence of a strong CYP3A inhibitor (itraconazole) and strong CYP3A inducer (rifampin) in patients with solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2021;88:81-88. doi:10.1007/s00280-021-04253-x.

[31] Hsueh CH, Anderson K, Shen G, Yun C, Qin A, Othman AA. Evaluation of the potential drug interactions mediated through P-gp, OCT2, and MATE1/2K with filgotinib in healthy subjects. Clin Transl Sci. 2022;15:361-370. doi:10.1111/cts.13152.

[32] Elmeliegy M, Láng I, Smolyarchuk EA, Chung CH, Plotka A, Shi H, et al. Evaluation of the effect of P-glycoprotein inhibition and induction on talazoparib disposition in patients with advanced solid tumours. Br J Clin Pharmacol. 2020;86:771-778. doi:10.1111/bcp.14178.