



تداخل‌های دارویی عصاره گریپ‌فروت

دکتر وحید خوری

گروه فارماکولوژی دانشگاه گلستان

دکتر مریم تازیکی

ستاد اطلاع‌رسانی دارویی دانشگاه گلستان

مقدمه

مصرف سبزیجات و میوه‌جات جهت جلوگیری از سرطان و بیماری‌های قلبی-عروقی توصیه می‌شود. فلاونوئیدها به عنوان یکی از مهم‌ترین اجزای تشکیل‌دهنده این ترکیبات محسوب می‌شوند. گریپ‌فروت از جمله میوه‌هایی است که دارای منابع غنی از فلاونوئیدها می‌باشد. مصرف عصاره گریپ‌فروت به همراه برخی از داروها سبب افزایش غلظت آن داروها در خون می‌شود که این عمل به‌طور عمده به علت کاهش فعالیت آنزیم p450 از نوع cyp3a4 می‌باشد به این ترتیب که کاهش در متابولیسم عبور اول کبدی باعث افزایش فراهمی زیستی و غلظت پلاسمایی سوبسترای این آنزیم می‌شود. اثرات این عصاره بیشتر بر روی داروهای دیده می‌شود که عبور اول کبدی بالایی دارند و در بیشتر موارد از نظر بالینی دارای ارزش می‌باشند. با توجه به وفور مصرف این میوه در ایران به نظر می‌رسد که باید اطلاع‌رسانی روشنی در مورد تداخلات این

عصاره به اطلاع کادر پزشکی و عموم مردم رسانیده شود.

مواد موثره

ترکیبات شیمیایی عصاره این گیاه می‌تواند با توجه به آب و هوای محیطی رشد گیاه و نیز، مراحل عصاره‌گیری متفاوت باشد جالب این است که بعضی از ترکیبات گریپ‌فروت در سایر دسته‌های مرکبات نیز یافت می‌شود. دو جزء این گیاه که روی تداخلات تاثیر زیادی دارد فلاونوئیدها و کومارین‌ها می‌باشند، Naringin, Naringenin و Natriutin سه بخش مهم فلاونوئیدهای این میوه می‌باشند از دسته Psoralens می‌توان 6, 7, Dihydroxy Bergamottin را نام برد که از بین ترکیبات فوق ترکیب آخری بیشترین سهم را در بروز تداخلات دارویی دارد. به نظر نمی‌رسد فلاونوئیدهای موجود در عصاره پرتقال نقش مهمی در بروز این تداخلات داشته باشد. از دیگر ترکیبات یافت شده

در عصاره پرتقال و گریپ فروت می‌توان Limonin, Nomolin را نام برد که مسؤول مزه خاص این میوه‌ها می‌باشند.

اثرات محیطی و تاثیر آن بر درصد ترکیبات موثره

آب و هوا و شرایط محیطی می‌تواند در درصد ترکیبات موثره نقش داشته باشند. درختان گریپ فروت که در درجه حرارت زیر صفر رشد می‌کنند Limonin کمتری در آنها ساخته می‌شود. درجه حرارت و دمای محیط در میزان نارنجین موجود در گریپ فروت موثر است. میزان نارنجین در مراحل ابتدایی نمو گیاه حداکثر بوده و بتدریج با افزایش درجه رسیدن میوه کاهش می‌یابد این مسأله در مورد Limonin و Nomolin نیز دیده می‌شود به همین دلیل برداشت محصول این گیاهان در ابتدای فصل می‌تواند سبب افزایش غلظت این مواد گردد.

اثر مراحل آبگیری در نوع مواد موثره گریپ فروت

مراحل مختلف فشار جهت آبگیری و بی اثر کردن ترکیبات تلخ عصاره می‌تواند در درصد ترکیبات موثره نقش داشته باشد. در آبگیری دستی نسبت به عصاره‌گیری صنعتی فشار کمتری به فرآورده گیاهی وارد می‌شود. علاوه بر آن، در آبگیری دستی (خانگی) پوست میوه جدا شده بنابراین مواد متشکله آن در آب میوه موجود نیست. جالب اینجاست که آبگیری صنعتی سبب افزایش تماس عصاره با قسمت‌های سفید رنگ پوست و هسته میوه می‌شود که در این قسمت‌ها غلظت‌های بالای

Naringin موجود است (۸۴ درصد کل نارنجین موجود در گیاه در این قسمت‌ها یافت می‌شود) همچنین فشار دستگاه‌های آبگیری باعث جدا شدن Limonin از هسته‌های گریپ فروت می‌گردد. مراحل تلخی زدایی عصاره یعنی عبور عصاره از غشاهای جاذب پلمیری و رزینی بسته به نوع زرین و حرارت به کار رفته می‌تواند بین ۲۲ تا ۵۸ درصد نارنجین و ۵۸ تا ۹۷ درصد Limonin را حذف نماید.

سرنوشت فلاونوئیدها در بدن

فلاونوئیدها ترکیبات قطبی هستند که به سختی جذب می‌شوند. پس از مصرف از راه خوراکی پیوند گلیکوزیده این ترکیبات در محیط اسیدی معده باز می‌شود همچنین باکتری‌های روده به خاطر داشتن آنزیم گلیکوروئیداز و گلیکوزیداز می‌توانند نارنجین را به نارنجین تبدیل نمایند. مهم‌ترین متابولیت عصاره گریپ فروت در پلاسما شکل گلوکوروئیده آن است که در حین عبور از جدار روده یا کبد ایجاد می‌شود و بقیه اجزا آن از طریق مدفوع به صورت تغییر نیافته دفع می‌شود.

اثرات گریپ فروت بیشتر از راه خوراکی مشهود است تا از طریق تزریقی و به این ترتیب می‌توان گفت که محل عمده اثر این عصاره در دستگاه گوارش است و به‌طور عمده تداخل با داروهایی که عبور اول کبدی بالایی دارند (میدانزولام، سیکلوسپورین، فلودیپین) دیده می‌شود.

مکانیسم تداخلات دارویی گریپ فروت

اکثر داروهایی که تحت تاثیر عصاره گریپ

فروت قرار می‌گیرند عبور اول کبدی بالایی دارند. این داروها به وسیله آنزیم P450 3A415 در دیواره روده تجزیه می‌شوند و محل تداخل مهار این سیستم آنزیمی در جدار روده کوچک می‌باشد. محل این آنزیم در کبد و به طور عمده در دستگاه گوارش است و قسمت عمده‌ای از آن با غلظت بالا در ۲/۳ ابتدایی روده کوچک یافت می‌شود. غلظت آن مخصوصاً در قسمت دیستال روده کوچک بیشتر است. این سیستم آنزیمی محل متابولیسم بیش از ۲۰ دارو و نیز هورمون درون‌زا می‌باشد. با توجه به مهار این سیستم آنزیمی در جدار روده کوچک متابولیسم داروها در کبد ثابت می‌ماند، به این معنی که بدون ایجاد هیچ تغییری در نیمه عمر داروها، فراهمی زیستی آنها افزایش می‌یابد. در این مورد تنها داروهایی تحت تاثیر قرار می‌گیرند که دو خصوصیت عمده داشته باشند:

۱- از طریق خوراکی مصرف شوند.

۲- عبور اول کبدی بالایی داشته باشند.

مکانیسم‌های مطرح در این تداخل شامل:

۱- کاهش میزان آنزیم CYP3A4 در روده کوچک
۲- عصاره گریپ فروت با اثر بر روی متابولیت‌های ناشی از داروها می‌تواند توسط مکانیسم‌های مختلف سبب بروز تداخل شود.

الف- عصاره گریپ فروت ممکن است دفع کلیوی متابولیت‌ها را کاهش دهد.

ب- غلظت متابولیت‌های دارو در حین بروز تداخل افزایش یابد.

ج- این عصاره از طریق مهار تولید متابولیت‌های ثانویه سبب افزایش غلظت متابولیت‌های اولیه شده و به این ترتیب باعث ایجاد تداخل می‌گردد.

۳- اثرات عصاره در مهار آنزیم (چسبیدن به آنزیم)

تداخلات دارویی عصاره گریپ فروت

در مورد داروهای Nisoldipine, SAQ, Uinavir, Nitrendipine, Felodipine تداخل بسیار قابل توجه بوده و سبب افزایش سطح زیر منحنی غلظت زمان شده و پیک غلظت پلاسمایی به ۷۰ درصد می‌رسد. افزایش غلظت پلاسمایی به میزان کمتری در مورد داروهایی از قبیل نیفیدپین، وراپامیل، سیکلوسپورین، میدازولام، تریازولام، ترفنادین دیده می‌شود و اما یکبار مصرف همزمان عصاره گریپ فروت و ترفنادین سبب طولانی شدن فاصله QT نمی‌شود در حالی که مصرف مزمن این دو می‌تواند فاصله QT را طولانی کند. در هر حال این پدیده در مقایسه با اثرات تداخل دارویی اریترومايسين و ضد قارچ‌های ایمیدازول با ترفنادین، کمتر قابل توجه می‌باشد. در نهایت، اگر چه ارزیابی خطر واقعی مشکل است، ترفنادین و سایر آنتی‌هیستامین‌ها نباید با عصاره گریپ فروت مصرف شوند.

سایر داروهایی که احتمال تداخل در آنها وجود دارد شامل تئوفیلین، کافئین، قرص‌های استروئیدی می‌باشند همچنین عصاره گریپ فروت با مهار آنزیم B-11 هیدروکسی استروئید دهیدروژناز سبب می‌شود که متابولیسم کورتیزول در بدن مختل شده و این عصاره در دوزهای بالا اثر مینرالوکورتیکوئیدی داشته باشد. از بنزودیازپین‌ها می‌توان میدازولام و تریازولام را نام برد که این عصاره باعث افزایش غلظت پلاسمایی این داروها شده و نمونه‌هایی از تصادفات در بزرگراه‌ها به علت مصرف توام بنزودیازپین‌ها و عصاره میوه مشاهده شده است. داروهای دیگر که بالقوه کاندیدای

متابولیسم توسط سیستم CYP3A4 می‌باشند و احتمال تداخل دارویی با آب گریپ فروت را دارند شامل مهارکننده‌های سنتز کلسترول (لووستاتین)، آنتی بیوتیک‌های ماکرولید (اریترومایسین)، سیکلوفسفامید، ایفوسفامید، تاکسول، وین کریستین، وین بلاستین، سیزاپراید، فینازستراید و گرانزیسترون می‌باشند.

نتیجه‌گیری

تداخل بین این عصاره و دارو فارماکوکینتیک می‌باشد. این تداخل زمانی مشهود است که مصرف زیاد دارو را در دوز بالایی از آن داشته باشیم و بنابراین در محدوده درمانی به نظر نمی‌رسد که تغییر الگوی متابولیسم تاثیر چندانی در بروز عوارض جانبی دارو داشته باشد. برای اینکه افزایش در غلظت دارو ناشی از مصرف گریپ فروت را بتوانیم مشاهده کنیم باید فرد مقدار مشخصی از فرآورده یک کارخانه را هر روز مصرف کند. تغییر در نوع و مارک فرآورده گریپ فروت، تغییر در عادات غذایی و مصرف توام آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند در شدت و یا زمان ظهور تداخل تاثیر گذار باشد. با توجه به ساپرس کردن آنزیم P450 در دیواره روده کوچک افزایش غلظت دارو ممکن است همراه با مسمومیت دارویی باشد بنابراین توصیه می‌شود به بیمارانی که همراه با داروی مصرفی از عصاره گریپ فروت استفاده می‌کنند هشدار قرار داده شود (مخصوصاً اگر دارویی باشد که متابولیسم عبور اول کبدی بالایی داشته باشد).

توصیه می‌شود در بروز نشانه‌های تداخل یک

اخطار در مورد مصرف توام آنها با عصاره گریپ فروت قرار داده شود مانند تذکراتی که در داخل جعبه دارو قرار می‌گیرد و یا تذکراتی که روی برچسب دارو قرار می‌گیرد، (مثلاً استفاده از شکل گریپ فروت که یک خط قرمز از وسط آن عبور کرده می‌تواند هشدارهای مناسبی در جهت عدم مصرف دارو با عصاره این میوه باشد). نکته قابل توجه این است که هیچ تفاوتی بین مصرف یکبار در روز و مصرف مزمن در بروز تداخل دارویی وجود ندارد و مصرف یک دوز هم می‌تواند سبب ایجاد تداخل شود. توصیه‌ای متداول مبنی بر مصرف فرآورده دارویی قبل از مصرف گریپ فروت به دلیل طولانی بودن اثر عصاره گریپ فروت در مهار آنزیم روده کوچک در دوزهای بعدی سبب بروز تداخل دارویی می‌شود و نمی‌تواند توصیه مناسبی باشد. از طرفی در مصرف داروهای گران قیمت مثل (سیکلوسپورین) توصیه می‌شود که از عصاره این میوه جهت کاهش متابولیسم و افزایش غلظت خون و در نتیجه کاهش مصرف دارو استفاده شود. در نهایت ارزیابی مصرف عصاره گریپ فروت همزمان با سایر داروها مستلزم توجه به نکات خاصی در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروهای همراه می‌باشد که بدون توجه به نکات فوق نمی‌توان به اهمیت بالینی مصرف عصاره گیاه گریپ فروت دست یافت.

منابع:

1. Fuhr U. Drug interactions with grapefruit juice. Drug safety. 1999; 18: 251 - 272.
2. Ameer B. Weintraub AR. Drug interactions with grapefruit juice. Clinc Pharmacokinetics. 1997; 33: 102 - 122