

# نقش داروساز در ارتباط با تداخل‌های غذا - دارو

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

شده متابولیزه می‌شوند در حالیکه بقیه  $\beta$  - بلاکرها از جمله آنتولول دست نخورده از بدن دفع می‌شود. مصرف پروپرانولول و متوپرولول با غذا، بهره‌دهی بیولوژیک این داروها را افزایش می‌دهد که شاید علت آن، افزایش زودگذر جریان خون کبدی بدنبال مصرف غذا باشد. در نتیجه داروی بیشتری به کبد رسیده و سیستم متابولیزه کننده را اشباع میکند و باین ترتیب تعداد بیشتری از ملکولهای دارو، دست نخورده از کبد راهی جریان عمومی خون می‌شوند. مصرف این داروها بویژه با غذای پر پروتئین، بهره‌دهی بیولوژیک آنها را بطور قابل توجهی افزایش می‌دهد. غذا بهره‌دهی فرآورده‌های آهسته آزاد کننده این داروها را تحت تأثیر قرار نمیدهد. در مورد آنتولول، چون این دارو فقط ۵۰ درصد از دستگاه گوارش جذب می‌شود و در کبد متابولیزه نمی‌شود مصرف آن با غذا بهره‌دهی بیولوژیک آنرا کاهش میدهد. بنابراین در موقع تحویل پروپرانولول و آنتولول در ارتباط با مصرف آنها با غذا باید دو توصیه متفاوت به بیمار بکنید.

نیتروفورانتوئین نیز اگر همراه غذا خورده شود اولاً بهره‌دهی بیولوژیک آن زیاد می‌شود

در تداخل دارو - دارو یا غذا - دارو، یک طرف قضیه هدف تداخل و طرف مقابل عامل تداخل است. در تداخل غذا - دارو، اگر دارو هدف تداخل باشد (object agent) مسلماً غذا عامل تداخل (Interactant agent) خواهد بود یعنی غذا باعث می‌شود که در اثر فارماکولوژیک دارو تغییری ایجاد شود. برعکس اگر غذا هدف تداخل باشد مسلماً دارو عامل تداخل خواهد بود یعنی دارو باعث تغییر در اثر تغذیه‌ای مواد غذایی از جمله ویتامین‌ها یا تغییر در مقدار غذای دریافتی خواهد شد. I- تداخل‌هایی که در آنها دارو هدف تداخل است:

۱- وجود غذا در معده میتواند بهره‌دهی بیولوژیک بعضی از داروها را افزایش دهد: مثل گریزئوفولون که اگر همراه غذای چرب خورده شود غلظت سرمی بالائی ایجاد می‌کند زیرا در غذای چرب بهتر حل می‌شود، و لذا باید به بیمار تحت درمان با این دارو توصیه شود که داروی خود را با غذای چرب میل کند تا غلظت خونی بالاتری ایجاد شود.

پروپرانولول و متوپرولول از  $\beta$  - بلاکرها هستند که وسیعاً در کبد (ضمن عبور اول از آن) به متابولیت‌های هیدروکسیله

(شاید به خاطر اینکه غذا، تخلیه معدی را به تعویق انداخته و باعث انحلال بهتر دارو در محتویات معده، قبل از ورود به روده می‌شود) و ضمناً اثر تحریکی آن روی دستگاه گوارش را کاهش میدهد.

● **گریزئوفولوین اگر همراه غذای چرب خورده شود غلظت سرمی بالایی ایجاد می‌کند زیرا در غذای چرب بهتر حل می‌شود، و لذا باید به بیمار تحت درمان با این دارو توصیه شود که داروی خود را با غذای چرب میل کند تا غلظت خونی بالاتری ایجاد شود.**

در ارتباط با اریترومايسين و غذا، میدانیم که خود اریترومايسين در اسید معده ناپایدار است لذا معمولاً بصورت قرصهای EC از آن استفاده می‌شود. استئارات اریترومايسين در اسید معده پایدار است ولی همراه غذا جذب آن کم می‌شود ولی استولات اریترومايسين ضمن پایدار بودن در برابر اسید معده، جذبش در حضور غذا کم نشده بلکه افزایش پیدا می‌کند. بنابراین در مورد فرمهای مختلف اریترومايسين و غذا باید به بیماران خود توصیه‌های متفاوتی را بکنید.

داروهای دیگری که عمل جذب آنها در صورت مصرف همراه غذا، افزایش پیدا می‌کند شامل کاربامازپین، فنیتوئین، دیازپام، هیدرالازین و اسپیرونولاکتون هستند.

۲- وجود غذا در معده میتواند بهره‌دهی بیولوژیک بعضی از داروها را کاهش دهد: بعنوان مثال لوو- دوپا اگر همراه غذا بویژه غذای پرپروتئین خورده شود جذبش کاهش

پیدا می‌کند علت این امر، تشابه ساختمان ۱- دوپا به آمینواسیدهای موجود در رژیم غذایی است. از آنجائی که اسیدهای آمینه از دستگاه گوارش بطریق فعال و با استفاده از ملکولهای حامل موجود در سلولهای دیواره دستگاه گوارش جذب می‌شوند، و لوو- دوپا نیز برای جذب از همین ملکولهای حامل استفاده می‌کند، در صورت مصرف این دارو با غذای پرپروتئین، بین دارو و اسیدهای آمینه، جهت اشغال ملکول حامل رقابت صورت می‌گیرد و لوو- دوپا ملکولهای حامل کمتری را میتواند بخود اختصاص دهد. باین جهت مصرف لوو- دوپا در معده خالی ارجحیت دارد ولی چون دارو خاصیت تهوع آوری مرکزی دارد معمولاً بهتر است همراه غذا ولی غذای کم پروتئین خورده شود تا اولاً جذب آن توسط غذا آهسته شود و ثانیاً اسیدهای آمینه زیادی، مانع جذب آن از دستگاه گوارش نشوند. گاهی وقوع پدیده On-Off ممکن است نتیجه این تداخل باشد. در ارتباط با لوو- دوپا نکته دیگری هم قابل ذکر است و آن اینکه غذای پر از ویتامین B6 یا مصرف تونیک‌های حاوی ویتامین B6، باعث تسریع متابولیسم این دارو در بافتهای محیطی شده و لذا داروی کمتری به سیستم عصبی مرکزی (محل تاثیر دارو) خواهد رسید. بنابراین دو توصیه مهم برای بیماران تحت درمان با لوو- دوپا در رابطه با غذا باید داشته باشید. اولاً با غذای کم پروتئین خورده شود و ثانیاً همراه تونیک‌ها یا شربت‌های تقویتی حاوی ویتامین B6 مصرف نشود مگر آنکه از لوو- دوپا + کاربی دوپا استفاده شود.

ایزونیازید نیز اگر همراه غذا مصرف شود، غلظت خونی آن کم می‌شود که مکانیسم ممانعت از جذب مشخص نیست. لذا در بیماران تحت درمان با ایزونیازید، برای اینکه جذب دارو مطلوب باشد باید در معده خالی خورده شود ضمن اینکه باید در این بیماران به واکنش پنیر (Cheese reaction) نیز توجه داشته باشیم زیرا که ایزونیازید میتواند باعث مهار MAO شود.

● جذب اغلب پنی‌سیلین‌ها با غذا کم می‌شود که مکانیسم آن مشخص نشده است. برای جذب خوب، باید اکثر پنی‌سیلین‌ها را (شاید به استثنای آموکسی‌سیلین) همراه غذا مصرف نکرد.

آلکل اتیلیک نیز اگر همراه غذا خورده شود جذب آن آهسته صورت می‌گیرد. مصرف شیر یا غذاهای چرب جذب آلکل را آهسته کرده و درجه مسمومیت از آنرا کم می‌کنند (با تاخیر تخلیه معده و کاهش سرعت جذب).

تتراسایکلین‌ها در صورتیکه با غذای شامل لبنیات مصرف شود بعلت غنی بودن این مواد غذایی از کلسیم، که با تتراسایکلین‌ها ایجاد کمپلکس نامحلول می‌کنند، مانع جذب این داروها می‌شوند و باید به بیماران تحت درمان با این داروها توصیه شود که تتراسایکلین‌ها را با لبنیات مصرف نکنند.

استامینوفن (پاراستامول) نیز در صورتیکه با غذای پرکاربوهیدرات مصرف شود جذبش به تأخیر می‌افتد که علت آن احتمالاً مربوط به تأخیر تخلیه معده یا تأخیر در باز شدن و حل شدن قرص می‌باشد. اگر منظور

از مصرف استامینوفن، ایجاد اثر ضد دردی سریع باشد نباید بویژه با غذای پرکاربوهیدرات مصرف شود ولی غذای متعادل یا غذای چرب و پر پروتئین در سرعت جذب استامینوفن چندان اثر ندارد.

سرعت جذب اغلب پنی‌سیلین‌ها با غذا کم می‌شود که مکانیسم آن مشخص نشده است. برای جذب خوب، باید اکثر پنی‌سیلین‌ها را (شاید با استثنای آموکسی‌سیلین) همراه غذا مصرف نکرد.

مصرف داروهای مثل ایبوپروفن، دیکلوفناک سدیم، پیروکسیکام، آسپیرین، سایمتیدین، دیگوکسین، مترونیدازول، ریفامپین، سفالکسین، سولفونامیدها، کتوکونازول و آنتولول، همراه غذا باعث کاهش جذب این داروها می‌شود.

برای بعضی از داروها مثل پردنیزولون، وراپامیل و پروکائین آمید، جذب دارو در معده خالی یا همراه غذا چندان فرقی نمی‌کند.

در ارتباط با مدرهای تیازیدی، از آنجائی که این داروها تحمل بیمار به گلوکز را آسیب می‌زنند و مصرف مداوم آنها در تعدادی از بیماران، بویژه افراد چاق، مسن و افراد مبتلا به دیابت مخفی باعث ایجاد عدم تحمل شبیه به بیماران دیابتی می‌شوند باید توصیه شود که با غذای کم کاربوهیدرات مصرف شوند.

در ارتباط با لیتیم، اگر بیمار تحت درمان با این دارو تحت رژیم غذایی کم نمک (low salt diet) بوده یا از غذای بی‌نمک استفاده کند سمیت لیتیم افزایش پیدا می‌کند زیرا بدن در موقع هیپوناترمی بازجذب سدیم را افزایش می‌دهد و بازجذب لیتیم همگام با بازجذب سدیم

افزایش می‌یابد.

● **بعضی از داروها می‌توانند مستقیماً در احساس طعم غذا دخالت کرده و خوشمزه‌گی آنها را تحت تأثیر قرار داده و بعضی دیگر ایجاد احساس طعم فلزی می‌کنند.**

در ارتباط با بنزودیازپین‌ها، اگر نوشابه‌های کافئین‌دار را غذا بحساب بیاوریم، مصرف این نوشابه‌ها اثرات تضعیفی بنزودیازپین‌ها روی سیستم عصبی مرکزی را خنثی می‌کنند. در بیمارانی که بعنوان مثال از بنزودیازپین بعنوان خواب‌آور مصرف می‌کنند باید توصیه شود همراه آن چائی، قهوه یا نسکافه میل نشود.

اگر غذای حاوی فیتات و فسفات مثل حبوبات و همچنین تخم مرغ همراه املاح آهن مصرف شود، مانع جذب آهن خواهد شد.

اگر داروهایی که در کبد متابولیزه می‌شوند به همراه غذایی مصرف شوند که توسط ذغال سرخ شده باشند سرعت متابولیسم این داروها زیاد شده و در نتیجه اثرات فارماکولوژیک آنها کم خواهد شد زیرا سرخ کردن، ایجاد ئیدروکربنهای حلقوی می‌کنند که باعث تحریک آنزیم‌های متابولیزه کننده کبدی می‌شوند.

در ارتباط با وارفارین، اگر بیمار غذای ساخته شده از اسفناج بخورد بعلت غنی بودن آن از ویتامین K، اثر ضدانعقادی وارفارین کاهش پیدا می‌کند.

II- **تداخل‌هایی که در آنها غذا هدف تداخل است:**

در ارتباط با غذاهائی که حاوی تایرامین

هستند، اگر بیمار تحت درمان با مهارکننده‌های آنزیم منوآمین اکسیداز (مثل ایزوکرپوکسازید و ترانیل سیپرومین) بوده و مقدار قابل توجهی از این غذاها مصرف کند خطر ایجاد کریزهای هیپرتانسیو خطرناک برای بیمار وجود دارد. علت این نوع تداخل که از لحاظ بالینی اهمیت قابل توجهی دارد این است که وقتی در حالت طبیعی غذاهای حاوی تایرامین (پنیر بویژه از نوع کهنه، شرابها بویژه شراب قرمز، خاویار، باقلا، مخمر آجیو، موز، ماست و غیره) مصرف می‌شوند تایرامین در مخاط دستگاه گوارش و کبد، در همان ابتدا و قبل از ورود به جریان عمومی خون، توسط منوآمین اکسیداز متابولیزه شده و بی‌خاصیت می‌شود، اما وقتی این مواد غذایی در بیماری مصرف می‌شوند که تحت درمان با مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز است تایرامین موجود در غذا، بدون اینکه بی‌خاصیت شود وارد خون شده و به انتهای اعصاب آدرنرژیک رسیده و باعث آزاد شدن نوراپی نفرین می‌شود که منجر به افزایش شدید فشار خون خواهد شد.

در بیمارانی که تحت درمان با ایزونیازید باشند، بعلت دخالت ایزونیازید در متابولیسم پیریدوکسین، بتدریج کمبود ویتامین B6 پیدا می‌شود که منجر به نورپاتی محیطی و در موارد پیشرفته منجر به تشنجات می‌شود. بنابراین بیماران تحت درمان با ایزونیازید را باید از نقطه نظر کمبود ویتامین B6 پائید و به آنها مکمل ویتامین B6 توصیه نمود. هیدرالازین نیز بویژه در افرادی که آهسته استیله کننده هستند میتواند بعلت افزایش دفع کمپلکس دارو - ویتامین، ایجاد نورپاتی

محیطی کند.

در ارتباط با مصرف آکل (اگر بعنوان غذا تلقی شود) و هدف تداخل باشد، مصرف همزمان با آنتی‌هیستامینهای کلاسیک، داروهای شبه آسپیرینی، فنوتیازین‌ها و استامینوفن و ایزونیازید به ترتیب باعث افزایش اثرات مرکزی، گوارشی، اکستراپیرامیدالی و کبدی الکل می‌شود. اگر کولشی سین مدت طولانی مصرف شود باعث آسیب رساندن به سیستم میکروتوبولاری، باعث مهار پائینوسایتوز کمپلکس ویتامین B12 و فاکتور داخلی شده و بد جذبی ویتامین B12 ایجاد می‌شود. در ارتباط با غذا (ویتامین‌ها) و روغن پارافین باید متذکر شویم که روغن پارافین بعنوان حلال ویتامینهای مثل ویتامین A و D و K عمل کرده و باعث دفع آنها می‌شود و کمبود این ویتامینها را در صورت مصرف طولانی مدت ایجاد می‌کند.

ضد تشنج‌ها نیز با مصرف طولانی مدت باعث ایجاد کمبود ویتامین D و ویتامین K شده و ایجاد راشی‌تیس، اوستئومالاسی و هموراژی در نوزاد می‌شوند.

در ارتباط با ویتامین‌ها و کلستیرامین، اثرات تغذیه‌ای بعضی از ویتامین‌ها مثل ویتامینهای A, D, K, B12 و اسیدفولیک، توسط کلستیرامین کم می‌شود یعنی این دارو جذب ویتامین‌ها را مانع می‌شود. تری متوپریم نیز باعث مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز، در افرادی که زمینه کمبود اسیدفولیک داشته باشند باعث ایجاد کمبود اسیدفولیک و نتیجتاً آنمی مگالوبلاستیک می‌شود.

بعضی از داروها میتوانند مستقیماً در

احساس طعم غذا دخالت کرده و خوش مزه‌گی آنها (Palatability) را تحت تأثیر قرار داده و بعضی دیگر ایجاد احساس طعم فلزی (metallic taste) می‌کنند بعنوان مثال مترونیدازول، مت فورمین و فن فورمین، در دهان ایجاد احساس طعم کرده و داروهای مثل کلوفیبرات، گریزئوفلوین، متوترکسات، آلپورینول، کولشی‌سین، لومیزول، پنی‌سیلامین، کاپتوپریل، استازولامید، کربنات لیتیم، تری فلئوپرازین، کدئین و لوودوپا، ایجاد بی‌مزه‌گی (tastelessness) می‌نمایند.

گریزئوفلوین بنا به گزارش Griffiths باعث ایجاد بی‌مزه‌گی بعضی از غذاها می‌شود که با ادامه درمان بدتر می‌شود و پس از قطع مصرف دارو نیز تا چند ماه ادامه می‌یابد.

پنی‌سیلامین وقتی برای درمان روماتوئید آرتریت مصرف می‌شود در ۲۵ الی ۷۲ درصد بیماران بطور نسبی یا کامل باعث از بین رفتن احساس طعم می‌شود ولی در بیمارانی که مبتلا به بیماری ویلسون باشند و با این دارو درمان شوند فرکانس این عارضه کم بوده است. علت این عارضه را تخلیه مس میدانند که پس از مصرف پنی‌سیلامین ایجاد می‌شود. بنظر می‌رسد که پنی‌سیلامین تعادل منفی مس ایجاد می‌کند ولی این مشکل در بیماران مبتلا به بیماری ویلسون کمتر اتفاق می‌افتد زیرا در این بیماران مقدار مس خون بالا است. همچنین ایجاد بی‌مزه‌گی غذا توسط پنی‌سیلامین به دفع زینک و نیز تحت تأثیر قرار گرفتن مستقیم سلولهای گیرنده (receptor cells) و زیاد شدن گروه تیول، نسبت داده شده است و در درمان ناهنجاری طعم از روی و مس استفاده

شده است.

بعضی از غذاها اشتها (appetite) را تحت تاثیر قرار میدهند و ممکن است اشتها را افزایش داده و یا باعث کور شدن اشتها شوند. از داروهای افزایش دهنده اشتها میتوان به آنندروژنها، آنستی‌هیستامین‌ها، آنستی‌سروتونین‌ها (سیپروهپتادین)، بنزودیازپین‌ها، کورتیکواستروئیدها، عوامل هیپوگلیسمیک سولفونیل اوره، قرصهای ضد حاملگی خوراکی، فنوتیازین‌ها و ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای اشاره نمود که میتوانند منجر به افزایش وزن بیمار شوند.

از بعضی از داروهای کم‌کننده اشتها گاهی برای ایجاد بی‌اشتهایی و درمان چاقی استفاده می‌شود. اغلب داروهایی که ایجاد تهوع و استفراغ می‌کنند، آسفتامین‌ها، دی‌اتیل-پروپیون، فن‌فلورامین، مازیندول، فن‌مترازین و فنترامین و فنیل‌پروپانول آمین، ضد تشنج‌ها، ضد سرطانها، گلیکوزیدهای دیژیتال، استروژنها، ترانزودون، فلوکستین، فلورازپام و ایندومتاسین باعث کور شدن اشتها می‌شوند. فلوکستین در درمان بیماران مبتلا به جوع یا پرخوری مرضی (bulimia) سودمند است.

فن‌فلورامین احتمالاً با تأثیر در انتقال سروتونرژیک باعث کم شدن اشتها می‌شود. مکانیسم اثر آن ریلیز 5HT (سروتونین) از انتهای اعصاب، مهار آپ تیک 5HT و تحریک گیرنده‌های پس‌سیناپسی 5HT است. مازیندول برای ایجاد بی‌اشتهایی نیاز به ذخایر دست‌نخورده کاتکول‌آمینها دارد ولی مستقل از 5HT است این دارو آپ تیک نوراپی‌نفرین را مهار می‌کند. بعضی‌ها احتمال میدهند که داروهای

ایجادکننده بی‌اشتهایی شاید با اتصال به یک گیرنده مشترک در هیپوتالاموس باعث مهار میزان مصرف غذا (food intake) می‌شوند. داروهای ضد افسردگی جدید که بطور انتخابی باعث مهار آپ تیک سروتونین می‌شوند (مثل ترانزودون و فلوکستین) اشتها را کاهش می‌دهند.

در رابطه با اثر داروهای هیپوگلیسمیک خوراکی و تاثیر آن روی اشتها باید توجه کنید که سولفونیل اوره‌ها مثل تولبوتامید باعث افزایش اشتها و افزایش وزن می‌شوند در حالیکه بی‌گوانیدها مثل مت‌فورمین و فن‌فورمین باعث کاهش اشتها و کاهش وزن می‌شوند. همینطور اگر دو بیمار افسرده یکی با ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای نسل اول و دیگری با ترانزودون تحت درمان باشند از لحاظ تغییر اشتها و وزن بگونه‌ای متفاوت تحت تاثیر قرار خواهند گرفت.

بی‌اشتهاکننده‌های موسوم به مواد حجمی (bulk agents) مثل متیل سلولوز و غذاهای پرفیبر باعث اینکه ایجاد حجم زیاد در دستگاه گوارش می‌کنند باعث تحریک گیرنده‌های کششی (stretch receptors) شده و باعث کم شدن اشتها می‌شوند. از مهمترین عوامل خاتمه دهنده به خوردن غذا عوامل هومورال هستند. بومیزین و سوماتوستاتین از معده و کوله سیستوکینین از روده آزاد شده و احتمالاً با تأثیر روی مرکز اشتها و سیری در هیپوتالاموس، باعث کاهش میل به غذا و خاتمه دادن به غذا خوردن می‌شوند.