

تداخل گریپ فروت با دارو

بابک مختاری، علی رضا کارگر

کاروتنوئیدی به نام لیکوپن (Lycopene) است که یک آنتی‌اکسیدان قوی می‌باشد. احتمالاً در کاهش بروز سرطان پروستات (سازوکار آن نامشخص است) موثر می‌باشد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ صورت گرفته است، نشان داده شد که مصرف مستمر میوه‌ها و سبزیجات غنی از لیکوپن باعث کاهش خطر سرطان پروستات در مردان چینی شده است. به نظر می‌رسد نارینجینین (Naringenin) موجود در گیاه باعث تعمیر آسیب‌های وارده به DNA در سلول‌های سرطانی پروستات انسان شده و از تغییرات موتاژنی در این سلول‌ها جلوگیری می‌نماید. اسیدفنولیک موجود در این گیاه موجب مهار تشکیل نیتروزآمین‌های سرطان‌زا می‌شود. لیمونوئیدها و ترپن‌ها تولید آنزیم‌هایی را که نقش حفاظتی در بروز سرطان دارند، افزایش می‌دهند.

گریپ‌فروت گیاهی از جنس مرکبات (Citrus) است که بخش مورد استفاده‌ی آن میوه گیاه می‌باشد. این گیاه به رنگ‌های صورتی و قرمز دیده می‌شود که میزان شیرینی آن‌ها با هم متفاوت است. گریپ‌فروت به دلیل خواص درمانی زیادی که برای آن در نظر گرفته شده، امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته است. میوه گریپ‌فروت موجب تحریک اشتها شده و به عنوان مقوی هاضمه، ضد عفونی‌کننده و مدر کاربرد دارد. هم‌چنین به عنوان یک مکمل غذایی در بیماران مبتلا به کاهش پتاسیم خون مصرف می‌شود (۱۶۲mg پتاسیم در ۱۰۰gr). گریپ‌فروت با دارا بودن ۳۸mg ویتامین C در هر ۱۰۰ گرم، یک منبع بسیار خوب این ویتامین به شمار می‌رود. گریپ‌فروت صورتی و قرمز حاوی مقادیر زیادی

می‌تواند اثرات بالینی نامطلوب و تهیدکننده حیات به همراه داشته باشد.

■ مکانیسم ایجاد تداخل

بیشتر تداخلات دارویی و غذایی مورد بحث در درمان‌های دارویی مربوط به بخش‌های جذب و متابولیسم داروها می‌باشد.

گریپ‌فروت میوه‌ای است که با اثر بر جذب و متابولیسم بعضی داروها باعث تغییر غلظت خونی آن‌ها می‌شود. گریپ‌فروت با مکانیسم مهار آنزیمی باعث افزایش فراهمی زیستی (Bioavailability) بعضی داروها و همچنین افزایش سطح زیر منحنی دارو (Area under the curve) و غلظت حداکثر دارو (Cmax) در نمودار غلظت - زمان این داروها می‌گردد.

گریپ‌فروت حاوی ترکیبات زیادی می‌باشد و آنچه که از این ترکیبات در تداخل‌های دارویی مورد توجه بوده‌اند، فلاونوئیدها و فورانوکومارین‌ها هستند. در ابتدا دانشمندان گمان می‌کردند که مهار آنزیمی مربوط به فلاونوئیدها می‌باشد اما تحقیقات بعدی مشخص کرد عامل اصلی این مهار آنزیمی فورانوکومارین‌های موجود در گیاه می‌باشد.

فورانوکومارین‌های اصلی در گیاه شامل ۶، ۷ dihydroxybergamottin, Bergaptol, Bergapten, Bergamottin می‌باشد که از این بین Bergamottin بیشترین مقدار فورانوکومارین‌ها را به خود اختصاص داده است. آنزیم‌های دخیل در متابولیسم داروها که توسط گریپ‌فروت تحت تاثیر قرار می‌گیرند شامل: سایتوکروم P450 زیر رده‌ی CYP3A4(3A4)

چنان که در مطالعات حیوانی دیده شده است مصرف گریپ‌فروت به واسطه لیمونین (Limonin) موجود در آن می‌تواند باعث کاهش سرعت پیشرفت سرطان کولون شود.

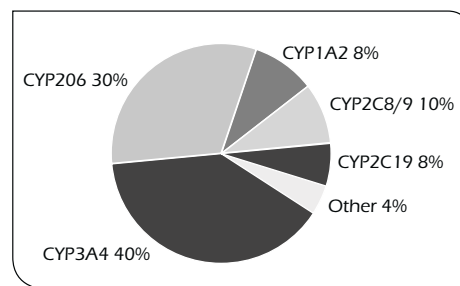
گریپ‌فروت به دلیل داشتن پکتین (یک فیبر محلول در آب است) و ترکیبات بیواکتیو می‌تواند باعث کاهش کلسترول تام و به خصوص کلسترول LDL و تری‌گلیسیرید شود که در این بین تاثیر گریپ‌فروت قرمز با داشتن مواد بیواکتیو بیشتر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی داشته و می‌تواند تاثیر بیشتری بر روی کاهش چربی خون، به خصوص تری‌گلیسیرید (TG)، برجای بگذارد.

در مطالعه‌ی دیگری مشاهده شده که مصرف روزانه آب گریپ‌فروت و آب سیب باعث کاهش خطر تشکیل سنگ‌های اگزالات کلسیم در مجاری ادراری می‌شود. مصرف این میوه‌ها باعث افزایش pH ادرار و افزایش دفع اسید سیتریک می‌شود که باعث کاهش خطر تشکیل سنگ‌های کلسیم اگزالات می‌گردد.

میوه‌ها و سبزیجات غنی از مواد پلی‌فنلی در پیشگیری از بیماری آلزایمر موثر هستند و همچنین مصرف روزانه گریپ‌فروت در کاهش علائم در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، لوپوس و سایر بیماری‌های التهابی موثر بوده است. این مساله ممکن است مربوط به مهار پروستاگلاندین‌ها توسط ترکیبات این گیاه باشد. بیماران زیادی برای بهبودی بیماری خود در کنار رژیم دارویی از این میوه یا محصولات آن استفاده می‌کنند.

نکته حایز اهمیت در اینجا تداخل بین این میوه و داروهای مصرفی بیماران می‌باشد. این تداخل

موجود در سلول‌های روده باریک و سایتوکروم‌های P450 سلول‌های میکروزومی کبدی شامل CYP2E1, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 و CYP2A6, AYP1A2 می‌باشند. فورانوکومارین‌های موجود در گریپ‌فروت باعث مهار این آنزیم‌ها می‌شوند. از این بین، تداخل‌های مربوط به CYP3A4 و CYP1A2 می‌توانند حایز اهمیت باشند.



این تداخل‌های بیشتر شامل داروهایی است که:

- به‌طور گسترده توسط سیستم سایتوکروم CYP3A4 روده‌ای متابولیزه می‌شوند.
 - فراهمی زیستی کمی دارند.
 - پنجره درمانی آن‌ها باریک است.
- از مکانیسم‌های دیگر تداخل گریپ‌فروت با داروها، تداخل در جذب می‌باشد. فورانوکومارین‌های موجود در گریپ‌فروت باعث مهار (P-gP) موجود در بخش رأسی غشا سلول‌های دیواره‌ی روده‌ی باریک (apical brush border of the enterocyte) می‌شوند. P-gP ها مسوول فرستادن مولکول‌های لیپوفیل به خارج ایتروسیت‌ها و به درون لومن

روده می‌باشند.

دو مسیر ذکر شده در روده باریک (سیستم یکدیگر داشته و به عنوان سدی برای جذب بسیاری از داروهای خوراکی عمل می‌کنند. گریپ‌فروت با مهار این سدها در روده باعث افزایش فراهمی زیستی چنین داروهایی می‌شود.

یک نکته را بایستی مدنظر قرار داد، که گروپ‌فروت همواره باعث افزایش فراهمی زیستی داروها نمی‌شود. گریپ‌فروت با مهار مسیر (Organic Anionic Transporting Polypeptides) OATP در دیواره روده باریک باعث مهار جذب داروهایی چون Fexofenadin, Digoxin و کاهش غلظت خونی آن‌ها می‌شود.

براساس مطالعاتی که صورت پذیرفته، مصرف ۸ اونس (۲۲۷ سانتی‌متر مکعب) آب گریپ‌فروت باعث کاهش فعالیت آنزیم CYP3A4 روده‌ای و کاهش فعالیت آنزیم به میزان ۴۷ درصد طی ۴ ساعت می‌شود که تا ۷۲ ساعت هم می‌تواند پا برجا باشد.

■ دسته‌های دارویی مهم در تداخل

دسته‌های دارویی که تداخل آن‌ها با گریپ‌فروت حایز اهمیت است شامل:

- استاتین‌ها
 - داروهای ضدآریتمی
 - عوامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی
 - مهارکننده‌های کانال کلسیمی
 - مهارکننده‌های پروتئاز
- توضیحات مربوط به این داروها در جدول (۱) ارایه شده است.

جدول ۱- داروهای مهم در تداخل با گریپ‌فروت و اثر تداخل و داروهای جایگزین

اثر تداخل	داروهایی که بالقوه توسط گریپ‌فروت تحت تاثیر قرار می‌گیرند	کلاس دارویی
افزایش غلظت پلاسمایی آمیودارون ممکن است سبب سمیت تیرویدی و ریوی شود. همچنین باعث آسیب کبدی، طولانی شدن فاصله QT، اختلال‌های Proarrhythmic و برادی‌کاردی می‌شود. افزایش غلظت پلاسمایی کینیدین و دی‌زیوپیرامید ممکن است منجر به سمیت قلبی و آریتمی Torsade de pointes گردد.	Amiodarone Quinidine Disopyramide	داروهای ضدآریتمی
افزایش غلظت پلاسمایی می‌تواند منجر به گر گرفتگی، ادم محیطی، سردرد، تاکی‌کاردی، افت فشار خون علامتی و در موارد نادر انفارکتوس میوکارد گردد.	Felodipine Nifedipine Nimodipine Nicardipine Nisoldipine	مهارکننده‌های کانال کلسیم
افزایش غلظت پلاسمایی ممکن است منجر به سردرد، ناراحتی‌های گوارشی، التهاب کبدی و میوپاتی‌ها (آسیب‌های عضلانی هم‌چون rhabdomyolysis) گردد.	Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	استاتین‌ها
افزایش قرارگیری در معرض دارو بدون اثر بر پیک غلظتی ممکن است منجر به افزایش عوارض جانبی یا سمیت کلیوی، سمیت کبدی یا تشدید سرکوب سیستم ایمنی شود.	Cyclosporin Tacrolimus	ایمونوساپرسانت‌ها
افزایش غلظت پلاسمایی ممکن است منجر به افزایش عوارض جانبی هم‌چون سردرد، خستگی، بی‌خوابی و اضطراب شود.	Saquinavir	مهارکننده‌های پروتئاز

منابع

۱. ضیایی س.ع. مسگرپور ب. شبستری آ. احتیاط مصرف و تداخلات دارویی. گیاهان دارویی. چاپ اول. تهران؛ ۱۳۸۴: ۸۲-۸۱.
2. Gorinstein S. Red grapefruit positively influences serum triglyceride level in patients suffering from coronary atherosclerosis: studies in vitro and in humans. J Agric Food Chem 2006; 54(5): 1887-1892.
3. Bressler R. Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drug. Geriatrics 2006; 61(11): 12-18.
4. Pawezyk T, Kloszewska I. Grapefruit juice interactions with psychotropic drugs: advantages and potential risk. Przegł Led. 2008; 65(2): 92-95.