



## چگونه آب میوه‌ها با داروهای رایج تداخل ایجاد می‌کنند؟

دکتر نیکی نازاشرافی شه‌میرزادی

گروه اقتصاد و مدیریت دارو، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

غلظت متفاوت ترکیبات طبیعی در انواع مختلف میوه‌ها است که می‌تواند متاثر از شرایط محیطی مانند آب و هوایی که میوه در آن رشد کرده، باشد. مشخصات ترکیبات موجود در آب مرکبات می‌تواند متاثر از نوع فرآیند صنعتی گرفتن عصاره نیز باشد. برای مثال، گرفتن آب مرکبات به روش فشار مکانیکی، تماس بین پوست خارجی و لایه سفید زیرین آن را که حاوی غلظت بالاتری از نارینجین (فلاونوئید گلیکوزیدی که اسانس اصلی مرکبات است و طعم تلخ به آب میوه می‌دهد) نسبت وزیکول‌های آن است، افزایش می‌دهد. مرحله تبدیل آب میوه به کنسانتره نیز می‌تواند در ترکیبات آب میوه موثر باشد.

آب میوه‌ها شامل چندین ترکیب فعال از لحاظ فارماکولوژیک هستند و این مساله که آیا می‌توانند با متابولیسم داروها تداخل ایجاد کنند موضوع تحقیقات زیادی بوده است، اما هنوز موارد زیادی در این خصوص نامشخص باقی مانده است. بسیاری از میوه‌ها و آب میوه‌ها به خصوص آب مرکبات می‌توانند بر متابولیسم داروها موثر باشند. در این بین مواردی از تداخل داروها با آب سیب، گریپ فروت، پرتقال، انار، دارابی (Pomelo) و انگور بنفش به ثبت رسیده است. با این که تحقیقات زیادی در این زمینه انجام گرفته، اما اغلب اوقات پیش‌بینی این که تداخل با میوه خاصی رخ خواهد داد، دشوار است. دلیل آن

تجویز گردند، نوشیدن آب گریپ‌فروت نمی‌تواند اثر قابل ملاحظه‌ای روی ماندگاری بیشتر آن‌ها در بدن داشته باشد. آب گریپ‌فروت بیشترین اثر را روی داروهای خوراکی با فراهمی زیستی پایین دارد.

تصور بر این است که P- گلیکوپروتئین توسط فورانو کومارین‌ها مهار می‌شود. P- گلیکوپروتئین یک پمپ برون‌ریز بوده و مسؤول حرکت دادن مواد به خارج سلول است. این پمپ در غشاهای برخی از سلول‌ها یافت می‌شود.

P- گلیکوپروتئین موجود در سلول‌های دیواره دستگاه گوارشی می‌تواند بعضی از داروها (برای مثال فکسوفنادین) را که جذب شده‌اند، به روده برگرداند. بنابراین، مهار آن، بیمار را به‌طور کلی بیشتر در معرض داروی مورد نظر قرار می‌دهد.

پلی‌پپتیدهای آلی انتقال‌دهنده آنیون (OATPs) می‌توانند توسط آب میوه‌هایی از جمله آب گریپ‌فروت، سیب و پرتقال مهار شوند. این‌ها پروتئین‌های انتقال‌دهنده غشایی هستند که مسؤول انتقال مواد از خلال دیواره دستگاه گوارش می‌باشند. این مهار، جذب داروهای مورد نظر را کاهش خواهد داد.

#### ■ آیا میوه کامل نیز تداخل ایجاد می‌کند؟

برای بیمارانی که داروهای شان با آب میوه تداخل ایجاد می‌کند ممکن است این سوال پیش آید که آیا باید از خوردن خود میوه هم اجتناب کنند.

مطالعات با اندازه‌گیری سطح زیر منحنی غلظت - زمان (AUC) نشان می‌دهد مصرف پالپ گریپ‌فروت، تکه‌های گریپ‌فروت یا عصاره بدون تکه، می‌تواند باعث افزایش میزان برخی از داروها

در این مقاله، فهرست جامعی از همه آب میوه‌ها و تداخل‌های دارویی آن‌ها بیان نگردیده و به بیشترین موارد تداخل‌ها از این دست پرداخته شده است.

#### ■ دلایل تداخل‌ها

آب میوه‌ها حاوی چندین ترکیب فعال از لحاظ فارماکولوژیکی هستند، که شامل فلاونوئیدها (مثل نارینجین و هسپریدین) و فورانو کومارین‌ها (مثل برگاموتین و دی‌هیدروکسی برگاموتین) می‌باشد. این که کدام یک از این ترکیبات مسؤول تداخل با دارو می‌باشد، قطعی نیست.

آنزیم‌های سیتوکروم P450 (CYP) می‌توانند توسط آب میوه مهار شوند. نارینجین که به نارینجین متابولیزه می‌شود، به‌عنوان مهارکننده ایزوآنزیم CYP3A4 شناخته می‌شود. برگاموتین و دی‌هیدروکسی برگاموتین نیز می‌توانند باعث مهار CYP3A4 شوند.

آب گریپ‌فروت به‌عنوان یک مهارکننده ضعیف CYP3A4 شناخته شده و بنابراین، انتظار می‌رود ماندگاری داروهایی که توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند، را در بدن افزایش دهند. با این وجود، تنوع میان محصولات مختلف آب گریپ‌فروت بدان معنی است که اثرات آن بر دارو قابل پیش‌بینی نیست.

آب گریپ‌فروت دارای بیشترین تأثیرات مهارکنندگی بر روی CYP3A4 روده می‌باشد، اما اثر کمی روی همین آنزیم در کبد دارد. این بدین معنی است که اگر داروهایی که توسط این آنزیم متابولیزه می‌شوند، به‌صورت تزریق داخل وریدی

در بدن بیمار شود. بنابراین، تا زمانی که اطلاعات بیشتری در این زمینه حاصل شود، داروسازان باید به بیماران توصیه کنند که از مصرف میوه‌هایی که در خصوص تداخل آب آن‌ها با داروهای شان شواهد مستدلی وجود دارند، پرهیز کنند.

### تداخلات رایج آب گریپ‌فروت

تداخل	کنترل تداخل
آمیودارون	آب گریپ‌فروت متابولیسم آمیودارون خوراکی را مهار می‌کند. این تداخل اثبات شده است، اگر چه عواقب بالینی آن هنوز روشن نیست. تولیدکنندگان آمریکایی و بریتانیایی توصیه می‌کنند که وقتی بیماری از داروی آمیودارون خوراکی استفاده می‌کند باید از خوردن آب گریپ‌فروت خودداری کند.
مسدودکننده‌های کانال کلسیم	آب گریپ‌فروت غلظت یکی از داروهای این دسته به نام فلودیپین را که در فهرست داروهای ایران موجود نمی‌باشد به‌طور متوسط افزایش می‌دهد. این یک تداخل ثابت شده بوده و استفاده هم‌زمان آن‌ها ممنوع است. بیمارانی که فلودیپین مصرف می‌کنند نباید از هیچ قسمتی از گریپ‌فروت استفاده کنند. مطالعات نشان داده‌اند مصرف هم‌زمان آب گریپ‌فروت و مسدودکننده‌های کانال کلسیم غیر از فلودیپین و احتمالاً نیفدیپین، مشکلی ایجاد نخواهد کرد. هرچند، داروسازان باید رژیم غذایی بیماری را که از افزایش عوارض جانبی با مسدودکننده‌های کانال کلسیم شکایت دارد، مورد بررسی قرار دهند.
استاتین‌ها	زمانی که میزان زیادی از آب گریپ‌فروت به یک‌باره مصرف شود، می‌تواند مقدار سیمواستاتین در بدن را افزایش می‌دهد. بر پایه اطلاعات در دسترس، سیمواستاتین نباید به‌طور هم‌زمان با آب گریپ‌فروت مصرف شود. اگر سیمواستاتین در زمان عصر مصرف شود و آب گریپ‌فروت به مقدار کم در صبحانه مصرف شود، تداخل به کمترین مقدار خواهد رسید اما حذف نمی‌شود. آب گریپ‌فروت می‌تواند مقدار آنورواستاتین را به‌طور متوسط در بدن افزایش می‌دهد، اما این تداخل، از نظر بالینی کمتر مطرح است. در این خصوص تولیدکنندگان انگلیسی مصرف مقادیر زیاد آب گریپ‌فروت را توصیه نمی‌کنند. به‌طور کلی، مصرف گاه‌به‌گاه یک لیوان آب گریپ‌فروت مشکلی ایجاد نخواهد کرد. تداخل آب گریپ‌فروت با سایر استاتین‌ها هنوز مشخص نیست.
سیکلوسپورین	آب گریپ‌فروت میزان سیکلوسپورین را در بدن افزایش می‌دهد. این یک تداخل کاملاً ثابت شده است که از نظر بالینی مهم می‌باشد. بیمارانی که سیکلوسپورین مصرف می‌کنند، باید نسبت به پرهیز از نوشیدن آب گریپ‌فروت به آن‌ها هشدار داده شود، زیرا افزایش غلظت سیکلوسپورین در بدن با سمیت کلیوی همراه خواهد بود. یک مطالعه نیز وجود دارد که نشان داده غلظت سیکلوسپورین در مصرف هم‌زمان با آب انگور بنفش می‌تواند کاهش یابد. نویسندگان مطالعه پیشنهاد کرده‌اند که این اثر ناشی از تاثیر آب میوه روی جذب سیکلوسپورین است. اهمیت این تداخل مشخص نیست. داروسازان باید از بیمارانی که تجربه تغییرات غیرمنتظره در غلظت سیکلوسپورین داشته‌اند، در خصوص تغییرات اخیر در رژیم غذایی آن‌ها سوال کنند.

می‌خواهند که از آب گریپ‌فروت استفاده کنند، باید هشدارهای لازم پیرامون عوارض جانبی این تداخل (برای مثال: سردرد، گرگرفتگی، افت فشارخون) داده شود و اگر عارضه‌ای اتفاق افتاد از نوشیدن آب گریپ‌فروت اجتناب کنند.

دارایی میوه‌ای است که از نظر خانواده بسیار با گریپ‌فروت مرتبط است اما اثر معکوسی از آن بر متابولیسم سیلدنافیل در یک مطالعه متقاطع دیده شده است. در این مطالعه، هنگامی که افراد سالم دوزی معادل ۵۰ میلی‌گرم سیلدنافیل با ۲۵۰ میلی‌لیتر از آب دارایی دریافت کردند، حداکثر غلظت پلاسمایی و سطح زیر منحنی AUC به ترتیب ۳۷ درصد و ۴۰ درصد، در مقایسه با زمانی که سیلدنافیل به همراه آب مصرف شده باشد، کاهش پیدا کرد. این یافته غیرمنتظره بود، به‌ویژه به دلیل این که آب دارایی فراهمی زیستی سیکلوسپورین یعنی دیگر داروی متابولیزه شونده توسط CYP3A4، را افزایش می‌دهد. این بدین معنی است که می‌تواند مکانیسم‌های دیگر در تداخل نقش داشته باشد و تا زمانی که اطلاعات بیشتری حاصل گردد، باید به بیماران توصیه شود که سیلدنافیل وقتی با آب دارایی مصرف شود ممکن است اثر کمتری داشته باشد.

### ■ فکسوفنادین

فکسوفنادین، هم توسط P-کلیکوپروتئین و هم OATPs انتقال می‌یابد و تغییر در عملکرد آن‌ها می‌تواند در جذب فکسوفنادین تاثیرگذار باشد. به‌طور خاص OATPs که توسط آب گریپ‌فروت، آب سیب و پرتقال مهار می‌شود به‌صورت بالقوه

اگر چه علل تداخل آب میوه‌ها هنوز به‌طور قطعی مشخص نشده است، مطالعه‌هایی تداخل آب میوه‌ها را در تعدادی از داروهای که به‌طور شایع تجویز می‌شوند، مورد بررسی قرار داده‌اند. در زیر به سه نمونه از این مطالعات اشاره خواهد شد.

### ■ سیلدنافیل

سیلدنافیل که عمدتاً توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود، از راه خوراکی فراهمی زیستی متوسطی دارد. با این وجود، به‌نظر می‌رسد با مصرف آب گریپ‌فروت در بیشتر بیماران جذب آن به‌طور قابل توجهی افزایش پیدا نمی‌کند.

در یک مطالعه ۲۵۰ میلی‌لیتر آب گریپ‌فروت یک ساعت قبل از تجویز ۵۰ میلی‌گرم سیلدنافیل و همچنین هم‌زمان با تجویز این مقدار از دارو به افراد سالم، داده شد. سطح زیر منحنی غلظت - زمان (AUC) سیلدنافیل که شاخصی برای میزان تماس کلی بدن با این دارو است، به میزان کمی یعنی حدود ۲۳ درصد افزایش یافته بود و میزان حداکثر غلظت پلاسمایی دارو تغییر قابل توجهی پیدا نکرده بود.

با این حال، گزارشی موردی از یک بیمار نشان می‌دهد که بعد از مصرف ۲۵ میلی‌گرم تک دوز سیلدنافیل با ۲۵۰ میلی‌لیتر آب گریپ‌فروت ۱۶۸ درصد افزایش در AUC سیلدنافیل دیده شد.

تداخل جزئی فارماکوکینتیک سیلدنافیل با آب گریپ‌فروت از لحاظ بالینی برای اکثر بیماران چندان مهم نمی‌باشد. با این حال، باید از مصرف هم‌زمان آن‌ها اجتناب شود. به بیمارانی که سیلدنافیل مصرف می‌کنند و در عین حال

زیر مجموعه آژانس نظارت بر دارو و فرآورده‌های سلامت محور (MHRA) می‌باشد، توصیه کرد که بیمارانسی که وارفارین دریافت می‌کنند، باید از خوردن آب نوعی میوه به نام کرن‌بری اجتناب کنند، مگر این که مزایای آن برای سلامتی، بیشتر از خطرات مصرف آن باشد.

CSM همچنین توصیه کرده است که بیماران دریافت‌کننده وارفارین که به‌طور منظم آب کرن‌بری یا سایر محصولات حاوی این میوه را مصرف می‌کنند، باید از نظر افزایش INR پایش شوند. این مساله به‌ویژه با افزایش ورود انواع مکمل‌های گیاهی به کشور که برخی ممکن است حاوی این میوه باشند، بسیار حایز اهمیت می‌باشد. این هشدارها براساس تعدادی گزارش‌های موردی شکل گرفته که در آن‌ها مشاهده شده که آب این میوه باعث افزایش INR و حتی یک مورد مرگ به علت خونریزی گوارشی و خونریزی اطراف قلب شده است.

مکانیسم تداخل آب کرن‌بری و وارفارین مشخص نیست. آب کرن‌بری ممکن است فعالیت CYP 2C9 که وارفارین را متابولیزه می‌کند، مهار نماید. بنابراین، کاهش کلیرانس وارفارین از بدن و افزایش اثر آن را در پی خواهد داشت.

در حال حاضر، تولیدکنندگان وارفارین توصیه می‌کنند، از محصولات حاوی کرن‌بری در مصرف هم‌زمان با وارفارین اجتناب شود و یا نظارت و کنترل INR برای بیمارانسی که مایل به مصرف وارفارین و کرن‌بری هستند افزایش یابد.

گزارش‌های موردی همچنین مبین آن است که آب انار نیز می‌تواند باعث افزایش INR در بیمارانسی

می‌تواند میزان جذب فکسوفنادین را کاهش دهد. یک مطالعه نشان داد که ۳۰۰ میلی‌لیتر از آب گریپ‌فروت با غلظت طبیعی می‌تواند AUC یک تک دوز ۱۲۰ میلی‌گرمی از فکسوفنادین را تا ۴۲ درصد کاهش دهد و ۱/۲ لیتر آب گریپ‌فروت کاهش معادل ۶۴ درصد در AUC ایجاد کند.

به‌طور مشابه، در مطالعه دیگری که ۱۰ فرد سالم که ۱/۲ لیتر آب گریپ‌فروت با غلظت طبیعی را با تک دوز ۱۲۰ میلی‌گرمی فکسوفنادین دریافت کرده بودند، منجر به کاهش ۶۷ درصد در AUC گردید، در حالی که آب گریپ‌فروت رقیق شده باعث کاهش کمتری یعنی حدود ۲۳ درصد در AUC شده بود. همچنین غلظت طبیعی آب پرتقال و آب سیب نیز به‌ترتیب باعث کاهش ۷۲ درصدی و ۷۷ درصدی AUC می‌شود.

مقدار آب میوه که در هر دو مطالعه فوق مصرف شده بود، میزان زیادی بود و زمانی که مقدار کمتری از آب میوه مصرف شود، اثر آن روی فکسوفنادین کمتر خواهد بود.

مطالعه بیشتر بالینی برای تعیین اهمیت بالینی کاهش در فراهمی زیستی فکسوفنادین در مصرف هم‌زمان با آب گریپ‌فروت، آب پرتقال و آب سیب لازم است. بیمارانی که از فکسوفنادین استفاده می‌کنند لازم نیست از مصرف آب گریپ‌فروت اجتناب کنند. به هر حال، وقتی به‌نظر می‌رسد درمان کارایی لازم را ندارد، داروسازان باید به این گونه تداخل‌ها توجه داشته باشند.

## ■ وارفارین

در سال ۲۰۰۴، کمیته ایمنی دارو (CSM) که

منابع

1. Jones S. Preston C. Sandhu H. How fruit juice interacts with common Medicines. *Pharmaceutical J* 2014; 293(7831). online | URI: 20066647.
2. Dolton MJ. Roufogalis BD. McLachlan AJ. Fruit juices as perpetrators of drug interactions: the role of organic anion-transporting polypeptides. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 622–630.
3. Ohtani M. Kawabata S. Kariya S. Effect of grapefruit pulp on the pharmacokinetics of the dihydropyridine calcium antagonists nifedipine and nisoldipine. *Yakugaku Zasshi* 2002; 22: 323–329.
4. Nakagawa K. Goto T. Effects of ingestion of grapefruit juice or grapefruit on the hypotensive effect and plasma concentrations of dihydropyridine calcium antagonists (amlodipine and nifedipine): a case study. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 71–75.

که وارفارین مصرف می‌کنند، گردد. آب انار بر CYP 2C9 که ایزوآنزیم اصلی در متابولیسم ایزومر S وارفارین (ایزومر فعال آن) است، اثر مهارکنندگی دارد. بنابراین، آب انار ممکن است متابولیسم وارفارین را کاهش داده و غلظت و اثرات آن را افزایش دهد. هر چند، شواهد حال حاضر محدود به گزارش‌های موردی بوده و مطالعه‌های کنترل شده‌ای برای تایید این تداخل لازم است. بنابراین، داروسازها باید مصرف آب انار را در بیمارانی که افزایش غیرقابل توجه در INR و یا نوسان‌های INR دارند، در نظر بگیرند.

