



سالهٔ حامل: ۲۳۳-۲۳۴

Grapefruit drug interactions

short running title: Grapefruit drug interactions

Behrooz Fathi^{1*}, Fatemeh Salami¹, Fatemeh Yonesi¹, Sajedeh Hoseinzadeh¹

¹Department of Basic Science, School of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad-Iran

*Corresponding author's email: behrooz048@gmail.com

BACKGROUND: Grapefruit *Citrus x Paradis* is a hybrid of Orange and Pomelo that is often grown in the subtropical regions. This fruit possess a high level of antioxidant activity. Studies have shown that it is also effective in the prevention of cancer and cardiovascular disease. In recent years, numerous reports have been published on the interaction of its juice with several oral medications. These interactions alter the drug's plasma concentration and cause unwanted side effects that can be hazardous to patients. Grapefruit juice can change the pharmacokinetics of certain drugs by affecting the activity of the metabolizing enzyme in the small intestine, cytochrome P450 (CYP3A) and paralogicoprotein.

Since the metabolism of oral medications is carried out in the gastrointestinal tract, in the first place, cytochrome P450 (CYP3A) inhibited in the small intestine. This inhibitory effect results in a reduction in the "first pass effect" of the drug, which in turn increases the "bioavailability" of the drug. With its increase, the plasma concentration of the drug increases significantly and unwanted side effects are unavoidable. Grapefruit juice has no effect on injectable drugs and only affects oral medications. The onset of this effect is rapid and depends on dose and time, and because the enzyme cytochrome P450 (CYP3A) should be synthesized again, this effect continue for three days.

DISCUSSION AND CONCLUSION : The doctor should be aware of such interactions as well as being aware of the patient's condition, including pregnancy, blood pressure, diabetes, prescription drugs, etc. Awareness of such interactions is necessary to achieve optimal drug therapy. The doctor should give the patient the best form of drug use, the necessary information and arrange for easy communicate during the treatment. The purpose of this study is to review the latest findings related to these interactions, the mechanisms involved, the drugs to be affected and the hazardous side effects.

Key words: grapefruit, drug Interactions, cytochrome P450, metabolism



مجلس علم و پژوهش جمهوری اسلامی ایران

۲۳۴



سازمان اسناد و کتابخانه ملی جمهوری اسلامی ایران

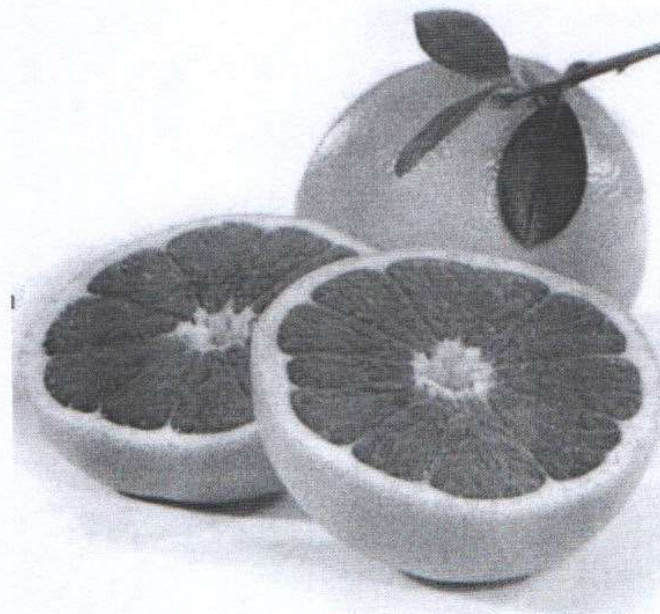


دانشکده دامپزشکی



مقدمه

گریپ فروت *Citrus X paradise*، (شکل ۱) هیبریدی بین پرتقال و پوملو است. درخت گریپ فروت با گل ها سفید و معطر به طور معمول ۴،۵ تا ۶ متر رشد می کند، هر چند درختان قدیمی ترممکن است به ارتفاع ۱۳ متر یا بیشتر نیز برسند. شاخه های آن خاردار و برگ های همیشه سبز آن تخم مرغی شکل است. میوه آن اولین بار در سال ۱۷۵۰ توسط گریفیت هیوز توصیف شد. گریپ فروت در آب و هوای نیمه گرمسیری رشد می کند. دما و رطوبت متفاوت بر طول دوره ی گلدهی، بلوغ میوه و ضخامت پوست اثر می گذارند. این میوه تقریبا گرد و گلابی شکل با پوست خال خال ریز با حدود یک سانتی متر ضخامت و معطر است. پالپ آن زرد یا صورتی مایل به قرمز با ۱۱ تا ۱۴ بخش و غشای نازک است. میوه ی آن بسیار آبدار و با طعم ترش، مایل به ترش و شیرین است. آب گریپ فروت خام حاوی نیاسین، اسید اسکوربیک، ویتامین A، پتاسیم، فسفر، کلسیم، کربوهیدرات، پروتئین، آهن، سدیم، ریبوفلاوین و تیامین است (Morton et al in 2006).

شکل ۱. گریپ فروت *Citrus X paradise*

تحقیقات نشان داده است که گریپ فروت در پیشگیری از بسیاری از بیماری های مزمن از جمله سرطان و بیماری های قلبی عروقی نقش مهمی دارد (Mertens-Talcott et al in 2006). عصاره ی تهیه شده از گل های آن بر بی خوابی و تونیک قلبی- معدی غلبه می کند. پالپ آن در درمان اختلالات ادراری موثر است و عصاره ی برگ آن نیز فعالیت آنتی بیوتیکی دارد (Morton in 1987). گریپ فروت فعالیت آنتی اکسیدانی بالایی دارد و حاوی لیکوپن است که فعالیت ضد توموری دارد.



این میوه می تواند سطوح تری گلیسرید و LDL خون را کاهش دهد (Muntingh in 2011). مصرف گسترده ی گریپ فروت تنها به طعم و ارزش غذایی آن نسبت داده نمی شود بلکه تمایل به مصرف آن، از نتایج تحقیقات پزشکی ناشی می شود که نشان می دهد آب گریپ فروت تشکیل پلاک های آترواسکلروزیس را کاهش می دهد (Cerde et al in 1994). فلاونوئیدها موادی هستند که به میزان زیادی در گیاهان و مرکبات وجود دارند و قادرند متابولیسم اکسیداتیو دارو را مهار کنند. برخلاف گریپ فروت، آب پرتقال و برخی دیگر از مرکبات زمانی که با داروهایی که بوسیله ی CYP3A4 متابولیزه می شوند مصرف می گردند، متابولیسم داروها را تغییر نمی دهد این به علت نارینجین است که فلاونوئیدی خاص در آب گریپ فروت است در حالی که آب پرتقال حاوی فلاونوئیدهای متفاوت دیگری است که به نظری رسد مشارکتی در فعالیت های مهاری ندارند (Ameer and Weintraub in 1997 Fuhr in 1998, Bailey et al in 1998).

از ابتدای سال ۱۹۹۰ مزایای بالقوه ی آب گریپ فروت، تحت الشعاع خطرات احتمالی واکنش با داروها قرار گرفته است. تجویز همزمان عصاره گریپ فروت می تواند غلظت پلاسمایی داروهای متعددی را در انسان افزایش و غلظت چند داروی دیگر را نیز کاهش دهد (Bressler in 2006).

تداخل دارویی به سه گروه عمده تقسیم می شود:

تداخل دارو-دارو: وقتی که دو یا بیشتر از دو دارو باهم واکنش می کنند چنین پدیده ای می تواند به اثرات جانبی غیرمنتظره بینجامد مثلاً وقتی که یک داروی خواب آور یا مسکن همراه با یک داروی ضد آلرژی مانند آنتی هیستامین مصرف شود واکنش های بیمار به محرک های بیرونی و سطح هوشیاری او را به شدت کاهش می دهد. در چنین حالتی انجام اموری مثل رانندگی و... می تواند بسیار خطرناک باشد.

تداخل دارو-غذا: وقتی که یک دارو خطرناک باشد دارو با مواد غذایی خاص و نوشیدنی های مختلف از جمله نوشیدنی های حاوی الکل واکنش می کنند. چنین حالتی نیز منجر به کاهش سطح هوشیاری بیمار شده و سرعت واکنش های او به محرک ها می کاهشد.

تداخل دارو-شرایط خاص: وقتی است که بیمار دچار عارضه ای خاص است و مصرف برخی داروها برای او خطرناک می شود مثلاً بیماری که فشار خون دارد در صورتی که قطره یا اسپری ضد احتقان بینی استفاده کند به عوارض جانبی غیرمنتظره مواجه خواهد شد (Bailey et al in 2013).

واکنش بین آب گریپ فروت و داروها، یک نگرانی بالقوه است به ویژه به این خاطر که آب گریپ فروت و دارو اغلب در و عده ی صبحانه با هم مصرف می شوند. بنابراین بیماران باید در مورد مضرات و فواید واکنش گریپ فروت با داروهای خود آشنایی پیدا کنند. هدف از نگارش این مقاله بررسی آخرین یافته های علمی درباره تداخل این میوه با داروهای مختلف و مکانیسم های درگیر در واکنش های این پدیده است. همچنین با رهنمودها و هشدارهای لازم سعی در افزایش سطح آگاهی بیماران، خانواده ها و کادر پزشکی کشور و پیشگیری از این موضوع را دارد.

۱- مکانیسم عمل گریپ فروت

متابولیسم روندی بیولوژیک است که به فعالیت دارو خاتمه می دهد. یکی از مهم ترین فازهای متابولیسم، اکسیداسیون دارو در فاز اول متابولیسم توسط یک خانواده ی بزرگ از آنزیم های سیتوکروم موسوم به P450 است. حضور سیتوکروم P450 3A4 در غیرفعال کردن نزدیک به نیمی از دارو ضرورت دارد. آنزیم CYP3A4 در سلول های اپی تلیال (انتروسیت) روده ی کوچک





وکولون و سلول های پارانئیمال کبدی (هیپاتوسیت ها) تجمع دارد. به همین خاطر، داروهایی که به صورت خوراکی مصرف می شوند قبل از رسیدن به گردش خون، دو بار متابولیزه می شوند. این فرآیند از فراهم زیستی این داروها به صورت قابل توجهی می کاهد (Wilkinson in 2005). تداخلات دارویی می تواند منجر به کاهش اثر دارو، اثرات جانبی غیرمنتظره یا افزایش اثر برخی داروهای خاص شود حتی می تواند برای بیمار خطرآفرین و آسیب زا باشد (Bailey et al in 2013).

گریپ فروت حاوی مواد شیمیایی به نام فورانوکومارین است که توسط آنزیم سیتوکروم CYP3A4 متابولیزه و تبدیل به واسطه هایی واکنش گر می شوند که به جایگاه فعال آنزیم متصل و به صورت برگشت ناپذیری آن را غیرفعال می کنند نتیجه ی این فرآیند غیر فعال کردن CYP3A4 در روده ی کوچک است (تا زمانی که این آنزیم مجددا ساخته شود) (Guo and Yamazoe in 2004). این مکانیسم اثرات کلینیکی مهم بر فارماکینیتیک دارو را روشن می سازد، غلظت پلاسمایی (Cmax) و فراهم زیستی دارو که با افزایش سطح زیرمنحنی یا AUC تعیین می شود افزایش می یابند این پارامتر های کلیدی فراهم زیستی خوراکی افزایش می یابند در حالی که نیمه عمر حذف سیستمیک بدون تغییر می ماند (Lown et al in 1997, Lundahl et al in 1997).

مواد موجود در گریپ فروت می تواند متابولیسم داروها را تغییر دهد و مقادیر دارو را که وارد جریان خون می شوند، به سطوح خطرناکی افزایش دهد. برای مثال؛ فراهم زیستی خوراکی داروی ضد فشارخون فلودیپین به طور نرمال به ۱۵٪ از دوز خوراکی آن می رسد. به بیان دیگر این دارو به صورت ذاتی از فراهم زیستی کمی برخوردار است، حال وقتی که این دارو همزمان با گریپ فروت مصرف شود، فراهم زیستی آن به صورت بسیار قابل توجهی افزایش می یابد و غلظت آن در خون از مرز (اوردوز) می گذرد که نتیجه ی مهار فعالیت آنزیم CYP3A4 به ویژه در روده ی کوچک است (Edgar et al in 1985, Bailey et al in 1998).

شایان ذکر است که فارماکینیتیک داروهایی که به صورت تزریق وریدی تجویز می شوند، تغییری نمی کند (Fuhr in 1998, Ducharme et al in 1995, Takanaga et al in 2000).

۲- برخی از تداخلات دارویی گریپ فروت

گریپ فروت یکی از اولین مواد غذایی است که تغییر متابولیسم داروها در انسان توسط آن گزارش شد. تقریباً همه ی داروهای شناخته شده ای که با آب گریپ فروت واکنش های فارماکوکینیتیک دارند، واجد سه وجه مشترک اساسی هستند از جمله اینکه: تمام این داروها بصورت خوراکی مصرف می شوند، فراهم زیستی آنها کم یا متوسط است و همه آنها توسط آنزیم سیتوکروم CYP3A4 متابولیزه می شوند. در حال حاضر تداخل گریپ فروت با بیش از ۸۵ داروی پر مصرف و مهم شناخته شده است (جدول ۱)، از این تعداد، تداخل ۴۳ دارو می تواند منجر به بروز اثرات جانبی شدید و مخاطره آمیز شود (Bailey et al in 2013). اثرات جانبی گزارش شده شامل مسمومیت عصبی، تضعیف تنفسی، تخریب فیبرهای عضلانی، تضعیف مغز استخوان، تاکیکاردی و خونریزی معدی-روده ای و ... می گردد.

مصرف خوراکی آب گریپ فروت منجر به افزایش غلظت پلاسمایی چندین دارو که به صورت خوراکی تجویز می شوند می گردد. از آن جمله می توان آنتاگونیستهای دی هیدروپیریدین کلسیمی مثل: فلودیپین نیفدیپین، نیزولدیپین، ورپامیل، ترنادین، سیکلوسپورین، میدوزولام و دیازپام را نام برد (تعدادی از این گونه داروها بصورت انتخابی در جدول ۱ آورده شده است). و این در حالی است که آب گریپ فروت غلظت پلاسمایی فلودیپین، نیفدیپین، میدازولام و سیکلوسپورین را بعد از تزریق وریدی تغییر نمی دهد. این یافته ها نشان می دهد که آب گریپ فروت در روده ی باریک برجذب داروها اثر می گذارد. داروهای یاد شده سوسترای سیتوکروم CYP3A4 یا 3A5 و یا مهارکننده های پاراگلیکوپروتئین هستند (Takanaga et al in 2000).





فرض بر این است که آب گریپ فروت با سرکوب آثار اکسیداتیو سیتوکروم P450 مانع متابولیسم فلودیپین در دیواره ی روده می شود. آنزیم CYP3A4، آنزیم مهمی است که با متابولیسم ۶۰ داروی مختلف شامل فلودیپین و سایر داروهایی که با آب گریپ فروت واکنش می دهند مرتبط می باشد. مطالعات نشان می دهد که آب گریپ فروت فعالیت CYP3A4 و سایر ایزوایزیمهایی که به خصوص در روده ی کوچک قرار دارند را مهار و باعث افزایش مقادیر فلودیپین سیستمیک در گردش می شود (Bailey et al in 1998 Lown et al in 1997). در اولین گزارش واکنش آب گریپ فروت با داروها، داروی مورد مطالعه فلودیپین بود. در این مطالعات، یک دوز تجویز شده ی فلودیپین همراه با گریپ فروت، منجر به افزایش معنی داری در AUC فلودیپین از ۴۳ به ۲۳۴٪ گردید (Fuhr in 1998).

جدول (۱) تعدادی از داروهایی که با گریپ فروت تداخل دارند. همراه با فراهم زیستی، عوارض جانبی، خطرات قابل پیش بینی و داروهای جایگزین آن ها توضیح: فراهم زیستی خیلی پائین > (۱۰٪)، پائین < (۳۰٪-۱۰٪)، متوسط < (۷۰٪-۳۰٪)

داروهای تداخل دهنده	فراهم زیستی اولیه ذاتی	عوارض جانبی وابسته به دوز	خطر تداخل احتمالی	عوامل جایگزین بالقوه
داروهای ضد عفونت				
اریترومایسین	متوسط	تاکیکاردی	بالا	کلاریترومایسین
کوئینین	متوسط	تاکیکاردی	بالا	داکسی سایکلین
داروهای ضد کلسترول				
لوآستاتین	خیلی پایین	تخریب عضله	خیلی بالا	فلوآستاتین، پر آواستاتین
سیمواستاتین	خیلی پایین	تخریب عضله	خیلی بالا	فلوآستاتین، پر آواستاتین
آتورو استاتین	پایین	تخریب عضله	بالا	فلوآستاتین، پر آواستاتین
داروهای قلبی عروقی				
آمبودارون	متوسط	تاکیکاردی	بالا	سوتالول
نیفدیپین	متوسط	افت فشار خون، ادم محیطی	متوسط	آملودیپین
داروهای سیستم اعصاب مرکزی				
دکسترومتورفان	خیلی پایین	توهم، خواب آلودگی	بالا	
کتامین (خوراکی)	پایین	افت تنفسی	خیلی بالا	مورفین، هیدرومورفون
بوسپیرون	خیلی پایین	گیجی	بالا	اگزازپام، تمازپام
تریازولام	متوسط	خواب آور، آرام بخش	متوسط	لورازپام، آلپرازولام
اکسی کدون	متوسط	افت تنفسی	بالا	مورفین، هیدرومورفون
داروهای مهارکننده ی ایمنی				
سیکلوسپورین	پایین	نارسایی کلیوی	بالا	
داروهای دستگاه گوارش				
دومپریدون	پایین	تکیکاردی	خیلی بالا	متوکلوپرامید

۳- مکانیسم تداخل تعدادی از داروها با گریپ فروت





۳-۱ آنتی هیستامین ترفنادین

ترفنادین یک آنتی هیستامین قوی است که بعد از مصرف خوراکی بخوبی جذب میشود و متحمل متابولیسم اولیه بوسیله ی CYP3A4 می گردد. بنابراین سطوح ترفنادین به ندرت در پلاسما شناسایی می شود مگر اینکه دوز بالای دارو، بیماری کبد، و یا مهار متابولیسم CYP3A4 از طریق تجویز همزمان اریترومایسین، کتوکونازول یا اینتراکونازول مطرح باشد (Bailey et al in 1998).

۳-۲ داروهای ضد میکروبی

محققان نتیجه گرفته اند که تجویز همزمان عصاره گریپ فروت با برخی داروهای ضد ویروس آزمایش شده مانند ایندیناویر، pH معده را افزایش می دهد و موجب تاخیر جذب آن می شود اما اثری بر فراهم زیستی سیستمیک ایندیناویر در افراد آلوده به HIV ندارد (Penzak et al in 2002, Shelton et al in 2001). به طور مشابه، آب گریپ فروت به صورت بالینی اثر مشخصی بر فارماکوکینتیک آمپرناویر ندارد (Demarles et al in 2002) که ممکن است ناشی از عدم متابولیسم اولیه این داروها در روده کوچک باشد. همچنین آب گریپ فروت، فراهم زیستی ساکویناویر را بدون اثری بر کلیرانس آن افزایش می دهد، که نشان میدهد ممکن است در مهار سیتوکروم CYP3A4 روده ای دخیل باشد (Kupferschmidt et al in 1998). در میان داروهای ضد مالاریا، آب گریپ فروت به طور قابل توجهی فراهم زیستی خوراکی آرتمتر را افزایش میدهد، اما از کاهش وابسته به زمان فراهم زیستی، یا نیمه عمر حذف جلوگیری نمی کند که نقش CYP3A4 روده ای را در متابولیسم پری سیستمیک آرتمتر نشان می دهد. نتایج مشابهی نیز پس از یک دوز خوراکی از پرازیکوانتل با ۲۵۰ میلی لیتر آب گریپ فروت دیده شده است.

۳-۳ بنزودیازپین ها و داروهای سیستم اعصاب مرکزی

واکنش مشخصی بین میدازولام خوراکی و آب گریپ فروت گزارش شده و داده ها مطابق با کاهش متابولیسم عبور اول میدازولام است که منجر به افزایش فراهم زیستی میدازولام می شود (Andersen et al in 2002, Kupferschmidt et al in 1995). اهمیت بالینی این مساله، به ویژه برای بیمارانی با علل دیگری برای افزایش فراهم زیستی میدازولام مثل سن بالا، سیروز کبدی، و تجویز سایر مهار کننده های سیتوکروم است. بنابراین، بیماران مبتلا به سیروز کبدی؛ نسبت به افراد با عملکرد طبیعی کبد، برای سوخت و ساز سوپسترهای CYP3A4، بیشتر به روده وابسته هستند.

میدازولام و تریازولام مشتقات بنزودیازپین ها هستند که فراهم زیستی خوراکی آن ها ۴۰-۵۰ درصد است. مصرف ۲۰۰ میلی لیتر آب گریپ فروت ۶۰ و ۱۵ دقیقه قبل از مصرف خوراکی میدازولام، AUC آن را حدود ۵۰ درصد افزایش میدهد و آثار فارماکودینامیک میدازولام را بهبود می دهد. کاربرد دیگر این دارو در دندانپزشکی است. میدازولام خوراکی یک آرام بخش است که اغلب در دندانپزشکی کودکان استفاده می شود. طعم تلخ میدازولام، نیاز به استفاده از عامل طعم دهنده مانند آب گریپ فروت را ایجاد می کند (Goho in 2001). مطالعات نشان می دهد که مصرف یک لیوان گریپ فروت افزایشی را در فراهم زیستی سیستمیک سیزاپراید، با مهار روده ای فعالیت سیتوکروم CYP3A4 (P450 3A4) ایجاد می کند. پیشنهاد شده است که باید از مصرف همزمان مقادیر بالایی از آب گریپ فروت با سیزاپراید حداقل در بیمارانی با ریسک فاکتورهای بی نظمی ضربان قلبی اجتناب شود (Kiani and Imam in 2007).

۳-۴ مهار کننده ی ایمنی سیکلوسپورین





سیکلوسپورین یک داروی مهارکننده ی ایمنی است که بطور گسترده ای در بیماری‌هایی که پیوند بافت دارند استفاده می شود. سیکلوسپورین باعث پنجره ی درمانی کوچک همراه با اثرات جانبی خطرناک مثل نفروتوکسیسیته ، فشارخون، و سمیت مغزی باید با احتیاط زیادی مصرف شود. در روده ی کوچک و کبد سیکلوسپورین به وسیله ی CYP3A متابولیزه می شود. علاوه بر این آب گریپ فروت مانع متابولیسم این دارو فقط در دوره ی کوتاه می شود. بنابراین واکنش های نامطلوب به علت کاهش متابولیسم سیکلوسپورین گزارش نشده است. در افراد جوان و سالم یک دوز از آب گریپ فروت AUC و Cmax را ۴۳۱ و ۱۸ درصد بعد از تجویز خوراکی افزایش می دهد. افزایش معنی دار ۶۲ و ۷۷ درصدی در درصدهای سیکلوسپورین و متابولیت های آن بعد از تجویز خوراکی ۱۷۵ میلی لیتر گریپ فروت در فواصل ۱۲ ساعته مشاهده شده است. در رت، تجویز همزمان آب گریپ فروت خوراکی بر پارامترهای فارماکوکینتیک شکل تزریقی سیکلوسپورین هیچ تاثیری نداشته است (Ducharme et al in 1995, Hollander et al in 1995).

۳-۵ ساکوایناویر مهارکننده ی پروتئاز HIV

برخلاف اثرات سمی که با فلودبیین و ترفنادین گزارش شده است، آب گریپ فروت زمانی که با ساکوایناویر که یک مهارکننده ی پروتئاز HIV است مصرف می شود؛ آثار درمانی دارد. ساکوایناویر به علت حذف اولیه ی آن بوسیله ی CYP3A4 فراهم زیستی خیلی کمی دارد. فراهم زیستی پایین آن در مصرف آن بعنوان داروی ضد ویروسی مساله ی مهمی است زیرا بیماران در ابتدا نیاز دارند که تعداد زیادی قرص مصرف کنند. در مطالعه ای نشان داده شد که نوشیدن یک لیوان آب گریپ فروت می تواند فراهم زیستی این دارو را در دواطلبان اچ ای وی منفی به میزان دو برابر افزایش دهد. محققان پیشنهاد می کنند که ممکن است مصرف گریپ فروت راهی برای افزایش فراهم زیستی ساکوایناویر باشد (Kupferschmidt et al in 1998).

۳-۶ داروهای کاهش دهنده چربی خون

داروهای کاهش دهنده کلسترول یا استاتین ها بویژه آترواستاتین، لوواستاتین و سیم واستاتین که معمولا این داروها برای بیماری‌هایی که در خطر بیماریهای قلبی هستند تجویز می شود نیز با مصرف همزمان گریپ فروت تداخل می کنند. عقیده بر آنست که گریپ فروت ممکن است بواسطه دارا بودن یک ماده شیمیایی ارگانیک بنام فورانوکومارین با این دسته از داروها تداخل کند. با افزایش "فراهم زیستی" این داروها عوارض جانبی از جمله تجزیه عضلانی یا مسمومیت رابدومیولیسیس (شکستن فیبرهای عضلانی همراه با دفع میوگلوبین از ادرار)، آسیب کبدی، مشکلات گوارشی، افزایش قند خون و اثرات عصبی از جمله توهم و ضعف حافظه بروز می کند. در صورت شدت تجزیه عضلانی و آسیب کبدی، احتمال بروز نارسایی کلیوی نیز افزایش می یابد (Bailey et al in 2013, Lilja et al in 1998, Lilja et al in 2004, Kantola et al in 1998).

۴- مثال های دیگری از تداخلات دارویی گریپ فروت

گریپ فروت با والیوم (دیازپام)، تداخل نموده و منجر به تشدید حالت تسکین می گردد که می تواند واکنش های بیمار را بسیار کند نماید و بیمار را از اعمالی که نیاز به هوشیاری دارند مانند رانندگی بازدارد. داروی دیگر آملودیپین یک بلوکر کانال های کلسیمی است که برای دردهای آنژین سینه ناشی از عدم کارکرد درست سرخرگهای اطراف قلب تجویز می شود. در این حالت اثر تداخل آن با گریپ فروت منجر به افزایش ضربان قلب و کاهش شدید فشارخون تا مرحله ی خطرناک می گردد. همچنین با پراواستاتین که جهت کاهش کلسترول خون به کار می رود نیز تداخل نموده و باعث بروز عوارضی چون ضعف شدید عضلانی





همراه با درد ولرزش می شود. با داروی دیگری بنام آمیودارون که برای رفع آریتمی قلبی و تنظیم ضربان قلب تجویز می شود نیز منجر به پیشگیری از اثر درمانی دارو و ایجاد آریتمی می گردد.

۵- بحث و نتیجه گیری

گریپ فروت علیرغم برخورداری از خواص چشمگیر دارویی به علت اینکه می تواند CYP3A4 رامهار می کند پتانسیل تداخل با بسیاری از داروها را دارد. با گذشت زمان بر تعداد داروهایی که با مصرف همزمان با گریپ فروت تحت تاثیر قرار می گیرند افزوده می شود. مطالعات دیگر نشان می دهد که تعداد دیگری از میوه های این خانواده از جمله لیمو ترش می تواند همانند گریپ فروت عمل کند، در حالیکه برخی دیگر از جمله پرتقال فاقد چنین اثرات تداخلی با داروهاست. تحقیقات نشان می دهد در صورتیکه یک بیمار با فراهم زیستی بالای داروهای در گردش که پیامد مصرف همزمان با آب گریپ فروت است سازگار شود حذف این میوه از رژیم غذایی بیمار می تواند منجر به بروز اثر نامطلوب شود زیرا قدرت دارو به طور قابل توجهی کاهش خواهد یافت. بنابراین تداوم با احتیاط مصرف گریپ فروت هنگام مصرف دارو بسیار مهم است. توصیه می شود که اگر فردی همیشه آب گریپ فروت را با دارو مصرف می کند این روند را ادامه دهد، در مقابل فردی که هیچوقت دارو را با گریپ فروت مصرف نکرده باید از آن اجتناب کند (Takanaga et al in 2000).

با توجه به اثرات گسترده ای که آب گریپ فروت در فارماکوکینتیک داروهای مختلف دارد پزشکان باید به منظور هشدار و آموزش به بیماران خود در مورد عواقب بالقوه مصرف همزمان این دواگاه باشند. تجویز داروی جایگزین یا توصیه به اجتناب از مصرف همزمان با گریپ فروت می تواند در اولویت قرار گیرد، همچنین مطالعه توصیه های کارخانه سازنده دارو و اطلاعات همراه دارو که معمولاً بصورت لیبل یا بروشور دارو می باشد و صرف زمانی جهت یادگیری تداخلات دارویی گاهی می تواند در جهت حفظ سلامتی بیمار نقش جدی داشته باشد. کسب اندکی دانش تداخلات دارویی می تواند منجر به کاهش خطرات ناشی از مصرف توام داروها با هم و یا مواد غذایی گردیده و از اثرات جانبی و خطرات بالقوه ی آنها بکاهد.

به هنگام نسخه نویسی پزشک معالج می بایست کلیه ی نکات مرتبط با داروی داده شده را برای بیمار بویژه بیماران مسن که آسیب پذیر تر از سایرین بوده و عوارض جانبی در آنها شدیدتر بروز میکند شرح دهد و بیمار نیز پزشک را از کلیه ی شرایط خود مطلع سازد. نکاتی از قبیل سایر داروهای مصرفی، غذاهای مناسب در زمان بیماری و حتی دوره ی نقاهت، کلیه ی مشکلات سلامتی درگیر مثل فشارخون، قند، کلسترول، بارداری و شیردهی و بیستی مطرح و مورد بحث قرار گیرد. هنگام تحویل دارو از داروخانه نیز می بایستی کلیه ی نکات مهم دوباره گوشزد شود و بروشور و اطلاعات لازم در اختیار بیمار قرار گیرد (Wilkinson in 2005).

References:

- Ameer, B. & Weintraub, R. A. (1997) Drug interactions with grapefruit juice. Clin. Pharmacokinet. 33: 103-121.
- Andersen, V., Pedersen, N., Larsen, N. E., Sonne, J. & Larsen, S. (2002) Intestinal first pass metabolism of midazolam in liver cirrhosis—effect of grapefruit juice. Br. J. Clin. Pharmaco. 54: 120-124.
- Bailey, D. G., Dresser, G. & Arnold, J. M. O. (2013) Grapefruit—medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences? Can. Med. Assoc. J. 185: 309-316.





- Bailey, D. G., Malcolm, J., Arnold, O. & David Spence, J. (1998) Grapefruit juice-drug interactions. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 46: 101-110.
- Bressler, R. (2006) Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. *Geriatrics.* 61: 12-8.
- Cerda, J. J., Normann, S. J., Sullivan, M. P., Burgin, C. W., Robbins, F. L., Vathada, S. & Leelachaikul, P. (1994) Inhibition of atherosclerosis by dietary pectin in microsine with sustained hypercholesterolemia. *Circulation.* 89: 1247-1253.
- Demarles, D., Gillotin, C., Bonaventure-Paol, S., Vincent, I., Fosse, S. & Taburet, A. (2002) Single-dose pharmacokinetics of amprenavir coadministered with grapefruit juice. *Antimicrob. Agents. Ch.* 46: 1589-1590.
- Ducharme, M. P., Warbasse, L. H. & Edwards, D. J. (1995) Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin. Pharmacol. Ther.* 57: 485-491.
- Edgar, B., Regardh, C., Johnsson, G., Johansson, L., Lundborg P., Lnöfberg, I. & Rönn, O. (1985) Felodipine kinetics in healthy men. *Clin. Pharmacol. Ther.* 38: 205-211.
- Fuhr, U. (1998) Drug interactions with grapefruit juice. *Drug safety.* 18: 251-272.
- Goho, C. (2001) Oral midazolam-grapefruit juice drug interaction. *Pediatr. Dent.* 23: 365-365.
- Guo, L.-Q. & YAMAZOE, Y. (2004) Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta. Pharmacol. Sin.* 25: 129-136.
- Hollander, A. A., Rooij, J., Lentjes, E. G., Arbouw, F., Bree, J. B., Schoemaker, R. C., ES, L. A., Woude, F. J. & Cohen, A. F. (1995) The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 57: 318-324.
- Kantola, T., Kivistö, K. T. & Neuvonen, P. J. (1998) Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin. Pharmacol. Ther.* 63: 397-402.
- Kiani, J. & Imam, S. Z. 2007. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutrition Journal.* 6: 33.
- Kupferschmidt, H. H., Fattinger, K. E., HA, H. R., Follath, F. & Krähenbühl, S. (1998) Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 45: 355-359.
- Kupferschmidt, H. H., HA, H. R., Ziegler, W. H., Meier, P. J. & Krähenbühl, S. (1995) Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin Pharmacol. Ther.* 58: 20-28.
- Lilja, J. J., Kivistö, K. T. & Neuvonen, P. J. (1998) Grapefruit juice—simvastatin interaction: Effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin. Pharmacol. Ther.* 64: 477-483.
- Lilja, J. J., Neuvonen, M. & Neuvonen, P. J. (2004) Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 58: 56-60.
- Lown, K. S., Bailey, D. G., Fontana, R. J., JANARDAN, S. K., ADAIR, C. H., FORTLAGE, L. A., BROWN, M. B., GUO, W. & WATKINS, P. B. (1997) Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J. Clin. Invest.* 99: 2545.
- Lundahl, J., Regårdh, C., Edgar, B. & Johnsson, G. (1997) Effects of grapefruit juice ingestion—pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 52: 139-145.
- Mertens-Talcott, S. U., Jilma-Stohlawetz, P., Rios, J., Hingorani, L. & Derendorf, H. (2006) Absorption, metabolism, and antioxidant effects of pomegranate (*Punica granatum L.*) polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers. *J. Agr. Food. Chem.* 54: 8956-8961.





- Morton, J. F. (1987) Fruits of warm climates, JF Morton.
- Muntingh, G. (2011) An overview of interactions between grapefruit juice and drugs. S. Afr. Pharm. J. 78: 40-45.
- Penzak, S. R., Acosta, E. P., Turner, M., Edwards, D. J., Hon, Y. Y., Desai, H. D. & Jann, M. W. (2002) Effect of Seville orange juice and grapefruit juice on indinavir pharmacokinetics. J. Clin Pharmacol. 42: 1165-1170.
- Shelton, M. J., Wynn, H. E., Hewitt, R. G. & Difrancesco, R. (2001) Effects of Grapefruit Juice on Pharmacokinetic Exposure to Indinavir in HIV-Positive Subjects. J. Clin. Pharmacol. 41: 435-442.
- Takanaga, H., Ohnishi, A., Matsuo, H., Murakami, H., Sata, H., Kuroda, K., Urae, A., Higuchi, S. & Sawada, Y. (2000) Pharmacokinetic analysis of felodipine-grapefruit juice interaction based on an irreversible enzyme inhibition model. British journal of clinical pharmacology. 49: 49-58.
- Wilkinson, G. R. (2005) Drug metabolism and variability among patients in drug response. N. Engl. J. Med. 352: 2211-2221



