



تداخل

آب میوه گریپ فروت با برخی داروها

نظام جلیلیان

دبیر زیست‌شناسی، خرمشهر
دانشجوی دکتری بیوشیمی، دانشگاه تربیت مدرس

کلیدواژه‌ها: آنزیم سیتوکروم p450، آنزیم CYP3A4، فلودیپین، کامفرول، نارنگینین، کاپسیتابین، لواستاتین، P-گلیکوپروتئین.

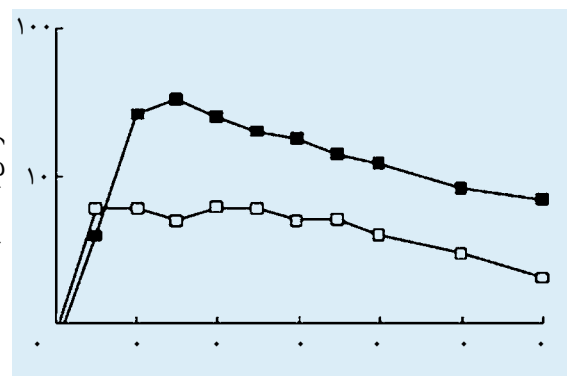
مقدمه

درخت گریپ‌فروت^۱ دوره‌ای از خانوادهٔ مرکبات است که از آمیزش پرتقال با پامیلو^۲، که از مرکبات بومی جنوب شرق آسیاست، پدید آمده است. آب میوهٔ گریپ‌فروت دارای خواص ضد عفونی‌کننده، آنتی‌اکسیدان، کاهندهٔ فشار خون، ضدالتهاب، ضدسرطان، کاهندهٔ وزن بدن و کاهندهٔ کلسترول خون است. اما در آب گریپ‌فروت ترکیباتی نیز وجود دارد که موجب مهار آنزیم‌های متابولیزه‌کنندهٔ داروها می‌شوند. بنابراین، مصرف همزمان گریپ‌فروت به همراه برخی داروها موجب بروز مشکلاتی می‌شود. در این مقاله به اختصار به چگونگی تداخل گریپ‌فروت با برخی داروها می‌پردازیم.

مهار آنزیم سیتوکروم p450

متابولیسم بیش از ۵۰ درصد داروها توسط ایزوفرمی از آنزیم سیتوکروم p450 موسوم به CYP3A4 انجام می‌شود. این ایزوفرم در کبد و سلول‌های پوششی روده یافت می‌شود. در گریپ‌فروت ترکیباتی همچون برگاموتین^۳، برگاپتن^۴ و برگاپتول^۵ وجود دارد که موجب مهار CYP3A4 روده‌ای می‌شوند. بسیاری از داروها در گام اول توسط این ایزوفرم متابولیزه می‌شوند و مقدار کمی از آن در اختیار سلول‌ها قرار می‌گیرد. «مصرف همزمان آب گریپ‌فروت به همراه داروهایی که توسط CYP3A4 روده‌ای متابولیزه می‌شوند، موجب می‌شود مقدار بیشتری از آن دارو در دسترس سلول‌ها قرار گیرد. با توجه به این که بسیاری از داروها در غلظت‌های زیاد به صورت سمی عمل می‌کنند، بنابراین مهار این آنزیم

می‌تواند عوارض جانبی زیادی بر جای بگذارد و در روند درمانی اختلال ایجاد کند». محققان در آزمایشی تأثیر مصرف گریپ‌فروت بر متابولیسم فلودیپین^۶ را که از داروهای کاهندهٔ فشار خون است مورد بررسی قرار داده‌اند. در حالت عادی، ۷۰ درصد داروی مصرفی توسط CYP3A4 روده‌ای



شکل ۱، تأثیر آب گریپ‌فروت بر غلظت پلاسمایی فلودیپین، مصرف یک قرص ۵ میلی‌گرمی با آب خالص (مربع‌های توخالی) و با ۳۵۰ میلی‌لیتر آب گریپ‌فروت (مربع‌های توپر)، در حالت اخیر ممکن است غلظت دارو در خون تا پنج برابر افزایش یابد.

غلظت فلودیپین پلاسما
زمان (ساعت)

مثال	نوع دارو
felodipine (Plendil), nicardine (Cardene) nifedipine (Procardia), nimodipine (Nimotop) nisoldipine (Sular), isradine (DynaCirc)	کاهنده فشار خون
terfenadine (Seldane), diphenhydramine (Benadryl) astemizole (Hismanal)	آنتی‌هیستامین
saquinavir (invirase), ritonavir (Norvir) nelfinavir (Viracept), amprenavir (Agenerase)	مهارکننده پروتئاز HIV
triazolam (Halcept), midazolam (Versed) diazepam (Valium), zaleplon (Sonata) alprazolam (Xanax)	داروهای عصبی
cyclosporine (Sandimmune), tacrolimus (Prograf) sirolimus (Rapamune), mercaptopurine	داروهای سرکوبگر دستگاه ایمنی
simvastatin (Zocor), Lovastatin (Mevacor), atorvastatin (Lipitor)	داروهای کاهنده کلسترول خون
Ergotamine, amitriptyline, nimodipine, Fluvoxamine	داروهای ضد میگرن

سطح CYP3A4 روده‌ای که توسط آب گریپ‌فروت مهار شده باشد، پس از ۷۲ ساعت به حالت عادی برمی‌گردد. بنابراین برای اجتناب از تداخل آب گریپ‌فروت با برخی داروها، حداقل سه روز قبل از شروع دوره درمانی باید از مصرف آب گریپ‌فروت پرهیز کرد.

مهار استرازاها

برخی داروها به صورت پیش‌سازهای غیرفعال^۶ مصرف می‌شوند. تعدادی از این داروها پس از مصرف، تحت تأثیر آنزیم‌های

استرازی فعال می‌شوند، آب گریپ‌فروت با داشتن ترکیبات فلاونوئیدی خاصی کامفرول^۸ و نارنگینین^۹ آنزیم‌های استرازی را مهار می‌کنند و بدین ترتیب مانع از فعال شدن این داروها در بدن می‌شوند. برای نمونه، داروی ضدسرطان کاپسیتابین^{۱۰} به صورت غیرفعال مصرف می‌شود و در بدن طی سه مرحله واکنش

4. bregapten
5. bergapto
6. felodipine
7. prodrug
8. kaempferol
9. naringenin
10. Capectitabine
11. lovastatin
12. P- glycoprotein (Pgp)

آب گریزی را که وارد سلول‌های پوششی روده می‌شوند، مجدداً به فضای درونی روده برمی‌گرداند. بنابراین، داروهایی که دارای خاصیت آب‌گریزی هستند، پس از ورود به سلول‌های پوششی روده مجدداً توسط این انتقال‌دهنده غشایی به فضای درونی روده دفع می‌شوند. این امر موجب کاهش جذب دارو و در نتیجه کاهش غلظت آن

در خون می‌شود. برخی ترکیبات موجود در آب گریپ‌فروت این انتقال‌دهنده را نیز مهار می‌کنند و بدین ترتیب موجب افزایش غلظت دارو در خون می‌شوند.

در جدول زیر نام برخی از داروهایی که مصرف آن‌ها تحت تأثیر گریپ‌فروت قرار می‌گیرند، ذکر شده است. با توجه به توضیحات داده شده و با عنایت به این که متابولیسم بیش از ۵۰ درصد داروها توسط CYP3A4 روده‌ای انجام می‌شود و فقط مصرف ۱۲۰ cc آب گریپ‌فروت می‌تواند این آنزیم را مهار کند، لازم است که در هنگام مصرف یک دارو به تداخل آن با آب گریپ‌فروت و حتی میوه‌هایی همچون توت‌فرنگی و پرتقال توجه و در این زمینه حتماً با پزشک خود مشورت کنیم.

بسیاری از داروها در غلظت‌های زیاد به صورت سمی عمل می‌کنند

آنزیمی به داروی فعال ۵-فلوروپوراسیل تبدیل می‌شود. یک مرحله توسط آنزیم کربوکسیل استراز و دو مرحله دیگر توسط آنزیم‌های سیتیدین دآمیناز و تیمیدین فسفریلاز انجام می‌شود. آب گریپ‌فروت با مهار آنزیم کربوکسیل استراز مانع از فعال شدن این داروی ضدسرطان و در نتیجه اختلال در روند شیمی‌درمانی می‌شود. «لواستاتین^{۱۱} نیز که از داروهای کاهنده کلسترول خون است توسط CYP3A4 روده‌ای و استرازاها متابولیزه می‌شود. مصرف آب گریپ‌فروت به همراه این دارو می‌تواند موجب افزایش پانزده برابری آن در خون شود».

مهار انتقال‌دهنده غشایی در روده

در غشای سلول‌های پوششی روده نوعی انتقال‌دهنده وجود دارد که P-گلیکوپروتئین^{۱۲} نامیده می‌شود. این انتقال‌دهنده، مولکول‌های

منابع

1. Chuang LU and Albert. P. LI. Enzyme inhibition in druge discovery and development. Copyright 2010 by John Wiley & Sons, Inc.
2. Hitomi Takanga and et al. Pharmacokinetic analysis of felodipine - grapefruit juice interaction based on irreversible enzyme inhibition model. 2000 Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol, 49, 49-58.
3. David G baily and et al. Grapefruit juice- interactions. Brj clin pharmacol 1998: 46: 101- 110.
4. de Castro WV, Mertens- Talcott S, Derendorf H, Butterweek V. Grapefruit juice- drug interactions: Grapefruit juice and its components inhibit P- glycoprotein (ABCB1) mediated transport of talinolol in Caco - 2 cells. J Pharm Sci. 2007 Oct; 96 (10): 2808-17.
5. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011 March; 7 (3): 267- 286.
6. http://en.wikipedia.org/wiki/Grapefruit_drug_interactions.
7. Ping Li, Patrick S. Esterase Inhibition by Grapefruit Juice Flavonoids Leading to New Drug Interaction. DRUG METABOLISM AND DISPOSITION 2007, Vol. 35, No.7

پی‌نوشت

1. Citrus X paradisi
2. pummelo
3. bergmottin