

اثرات آب گریپ فروت

بی‌تا مسگریور^{۱*}، حمیدرضا ادهمی^۲، مسعود امانلو^۳

۱- دکترای داروسازی، کارشناس مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور و عضو هیأت علمی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی

۲- دکترای داروسازی، کارشناس دارویی

۳- استادیار شیمی دارویی، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* آدرس مکاتبه: تهران- خیابان مطهری- خیابان کوه نور- کوچه اول- پلاک ۲۶، مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی کشور

تلفن: ۸۷۳۳۲۱۲ نمابر: ۸۷۳۰۸۳۰ پست الکترونیک: mesgarpur@nrms.org

چکیده

آب میوه گریپ فروت به عنوان یک مکمل غذایی در درمان کمبود پتاسیم کاربرد دارد. پکتین موجود در آن عامل مؤثری در کاهش کلسترول خون و بهبود تدریجی عارضه سفت و سخت شدن عروق خونی است. سایر اثرات آن شامل القای تجمع گلبول‌های قرمز، کاهش هماتوکریته‌ها و اثرات احتمالی ضدسرطان است.

یک یا نصف لیوان آب گریپ فروت می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای موجب افزایش جذب و کاهش متابولیسم بسیاری از داروهای خوراکی متعارف شود. تداخل مابین آب گریپ فروت و برخی از داروها تحت عنوان «ثر آب گریپ فروت» نامیده می‌شود. در نتیجه این اثر، مقادیر بیشتری از داروهای تحت تأثیر قرار گرفته، وارد جریان خون شده و در نهایت اثرات درمانی و یا سمیت آنها افزایش می‌یابد.

سازوکار اثر آب گریپ فروت احتمالاً ناشی از اثر یک یا چند ترکیب شیمیایی (به احتمال زیاد بیوفلاونوئیدها و یا فورانوکومارینها) موجود در آن است که موجب مهار ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P450 به خصوص ایزوآنزیم 3A4 می‌شود. از این رو هر دارویی که به طور معمول توسط آنزیم مذکور متابولیزه می‌شود، ممکن است اثرات و یا سمیت آن در مصرف همزمان با گریپ فروت تشدید یابد.

این مقاله مروری دارد بر مطالعات و کارآزمایی‌های بالینی داروهایی که اثرات آنها به واسطه آب گریپ فروت تشدید می‌شود. این داروها شامل بنزودیازپین‌ها، آنتی‌هیستامین‌ها، مسددهای کانال کلسیمی، استاتین‌های پایین آورنده کلسترول، مضعف‌های سیستم ایمنی و ... می‌باشند.

کل واژگان: آب گریپ فروت، سیتوکروم P450، تداخلات دارویی

مقدمه

گریپ فروت (*Citrus paradisi* Macfard.) که از خانواده مرکبات (Rutaceae) می باشد درختی است بومی ایران که در شمال و جنوب این کشور پهناور یافت می شود. این درخت با تنه ای منشعب، برگ های ساده، معطر و سبز که در انتها تیز یا مدور و در قاعده کنجی می باشند، گل هایی نسبتاً بزرگ، معطر و سفید و میوه هایی کروی، مدور به رنگ زرد یا لیمویی و حاوی بخش آبدار، ترش و قدری تلخ شناخته شده است [۱]. درخت مذکور بومی مجمع الجزایر مالاکا می باشد و به وفور در هند، کالیفرنیا، فلوریدا و سایر نواحی کاشته شده است [۲]. میوه و پوست آن حاوی ترکیبات فعالی چون فلاونوئیدها، اسیدهای میوه، اسانس (شامل ۹۶ تا ۹۷ درصد هیدروکربن های ترپنی مانند لیمونن، ژرانیول، سیترال، سیترونال، نرال و میرسن)، آلدییدهای آلیفاتیک (مانند دکانال و اکتانال)، مقادیر زیادی ویتامین ث و پتاسیم، همچنین منبع خوبی از فولات، آهن، کلسیم و سایر مواد معدنی است. گونه های صورتی و قرمز گریپ فروت دارای مقادیر زیادی بتاکاروتن (پیش ساز ویتامین آ) می باشند [۲ و ۳].

میوه گریپ فروت موجب تحریک اشتها شده و به عنوان مقوی هاضمه، ضد عفونی کننده و مدر کاربرد دارد. همچنین به عنوان یک مکمل غذایی در بیماران مبتلا به کاهش پتاسیم خون مصرف می شود. مقادیر زیاد پکتین (فیبر محلول در آب) میوه این گیاه به کاهش کلسترول خون کمک می نماید. مطالعات اخیر نشان داده، این گیاه حاوی ترکیباتی است که در پیشگیری برخی از بیماری ها نقش دارند. گریپ فروت های صورتی و قرمز حاوی مقادیر زیادی لیکوپن هستند که دارای خواص آنتی اکسیدانی می باشند و احتمالاً در کاهش بروز سرطان پروستات (سازوکار آن نامشخص است) مؤثر می باشند. اسید فنلیک موجود در این گیاه موجب مهار تشکیل

نیتروزآمین های سرطان زا می شود. لیمونوئیدها و ترپن ها تولید آنزیم هایی که نقش محافظتی در بروز سرطان دارند را افزایش می دهند. بیوفلاونوئیدها نیز عملکرد هورمون های محرک رشد تومور را مهار می نمایند. القای تجمع گلبول های قرمز و کاهش هماتوکریت در ۳۶ فردی که هر روز یک گریپ فروت مصرف می کردند، گزارش شده است. برخی از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، لوپوس و سایر بیماری های التهابی مصرف روزانه گریپ فروت را در کاهش علائم خود مؤثر می دانند. این مسأله ممکن است مربوط به مهار پروستاگلاندین ها (ترکیبات التهاب زا) توسط ترکیبات آن باشد [۴].

میوه گریپ فروت در درمان ورقه ورقه شدن پوست مفید بوده و در فرمولاسیون کرم و لوسیون کاربرد دارد [۲]. اسانس پوست میوه نیز در درمان سلولیت، تیرگی پوست (dull skin)، تجمع سموم و جهت حفظ آب بدن مصرف می شود [۵].

اثر آب گریپ فروت (grapefruit juice effect)

مصرف یک یا نصف لیوان آب گریپ فروت به شکل فزاینده ای موجب افزایش جذب و یا کاهش متابولیسم (غیرفعال شدن) بسیاری از دارو هایی که به طور معمول و به صورت خوراکی مصرف می شوند، می گردد. تداخل ما بین آب گریپ فروت و برخی از داروها تحت عنوان اثر آب گریپ فروت نامیده می شود. نتیجه این تداخل، ورود مقادیر بیشتری از داروها به جریان خون و افزایش اثرات درمانی یا سمیت آن داروها است.

متابولیسم دارو هایی که با آب گریپ فروت تداخل دارند، به صورت متابولیسم اکسیداتیو سیتوکروم P450 (CYP) در دیواره روده و یا کبد است. به طور کلی آنزیم های سیتوکروم P450 در متابولیسم بسیاری از داروها مؤثر می باشند. آنزیم CYP3A4 به تنهایی حدود ۶۰ درصد از کل داروها را متابولیزه و یا غیرفعال می کند. جدول ۱ تداخلات

یک سزکویی‌ترین است و چهار مشتق کومارینی به نام‌های ژرانیل‌اکسی‌کومارین (geranyloxy coumarin)، برگاموتین و دو ترکیب شیمیایی با اسامی تجاری GF-I-1 و GF-I-4 ذکر گردیده است [۱۲]. البته غلظت لازم جهت اثر مهارى نوت‌کانون و برگاموتین بسیار بیشتر از آنچه که به طور طبیعی در گریپ‌فروت موجود است، تخمین زده شده است.

نتایج تأییدی آزمایش‌های درون‌تنی (*in vivo*) مهار CYP3A4 و مطالعات برون‌تنی در مورد GF-I-1 و GF-I-4 تاکنون منتشر نگردیده است. همچنین قابل ذکر است که تغییرات بین فردی بسیار زیادی در پاسخ به این تداخلات در مطالعات به چشم می‌خورد [۱۳]. نتایج تأییدی مهار CYP3A4 به واسطه ۷و۶- هیدروکسی‌برگاموتین در ذیل توضیح داده شده است ولی نکته پیچیده‌ای وجود دارد و آن اینکه مقادیر بیشتری از آنچه که به طور معمول در میوه است برای اثر مهارى CYP3A4 به واسطه اثر گریپ‌فروت لازم می‌باشد.

مطالعه‌ای که اخیراً در مدل‌های سلولی انجام شده، نشان داده که گریپ‌فروت به واسطه فعال نمودن پارا-گلیکوپروتئین (P-glycoprotein) به طور قابل ملاحظه‌ای موجب کاهش فراهمی زیستی و به طور جزئی بی اثر شدن اثرات مهارى CYP3A4 خود می‌شود [۱۴]. این مسأله احتمالاً بیانگر علت غیر قابل پیش‌بینی بودن اثر گریپ‌فروت بر جذب دارو و تغییرات زیاد آن است. پارا-گلیکوپروتئین همانند آنزیم‌های CYP3A یک پمپ برون‌ریز (efflux) است که به مقدار زیاد در انتروسیت‌های روده‌ای (جایگاه اولیه جذب خوراکی) واقع شده است، جایی که به طور فعال ترشح می‌شود و داروی جذب شده را به داخل لومن روده بر می‌گرداند. داروهایی که مورد مطالعه قرار گرفتند، شامل وین‌بلاستین (vinblastine) سیکلوسپورین (cyclosporine)، دیگوکسین (digoxin)، فکسوفنادین (fexofenadine) و لوسارتان (losartan) به

داروهای متعارف را با این آنزیم‌ها خلاصه نموده است [۶].

گریپ‌فروت حاوی بیوفلاونوئیدهایی است که تأثیر آنها بر سیتوکروم P450 (به خصوص ایزوآنزیم‌های CYP1A2، CYP3A3 و CYP3A4) به واسطه اتصال با ایزوآنزیم به عنوان سوبسترا و آسیب متابولیسم حاصل از عبور اول (با غیرفعال نمودن مستقیم یا مهار آنزیم) اثبات شده است. به نظر می‌رسد تأثیر نهایی مهار آنزیم‌های سیتوکروم، کاهش انتخابی و جبرانی تعداد گیرنده‌های (selective down-regulation) ایزوآنزیم CYP3A4 در روده کم باشد [۷].

نارینجین (naringin) مهمترین بیوفلاونوئید موجود در گریپ‌فروت است. این ترکیب، مهارکننده قوی برای CYP نمی‌باشد. بلکه به طور جزئی به واسطه باکتری‌های داخلی به نارینجین (naringenin) که مهارکننده قوی آنزیم‌های P450 است و در ابتدا به عنوان ترکیب مؤثر در تداخلات گریپ‌فروت شناخته شده بود، متابولیزه می‌شود [۸-۹].

محققین اخیراً گروهی از ترکیبات به نام فورانو کومارین‌ها را از گریپ‌فروت استخراج نموده‌اند که احتمالاً مهار کننده‌های اختصاصی CYP3A4 می‌باشند [۱۰-۱۲]. یک مطالعه در مورد اثرات تداخلی عصاره گریپ‌فروت با آنزیم‌های CYP موش صحرایی (rat) و انسان بیانگر فقط ۱۰ درصد تأثیر مهارى نارینجین با فعالیت این آنزیم‌ها می‌باشد [۱۱]. نتایج آزمایش‌های برون‌تنی (*in vitro*) نشان دهنده این مطلب است که ترکیبی به نام ۷و۶-دی‌هیدروکسی‌برگاموتین (6',7'-dihydroxybergamottin) ممکن است عامل اختلاف اثرات ناشی از گریپ‌فروت بر سوبستراهای CYP3A در مقابل نارینجین باشد [۱۰]. یک مطالعه جداگانه در محیط برون‌تنی، چندین ترکیب موجود در گریپ‌فروت که آنزیم‌های CYP3A4 را مهار می‌کنند، معرفی نموده است. در میان این ترکیبات به طور ویژه نوت‌کانون (nootkanone) که

جدول ۱- تداخلات ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P-450 با داروهای متعارف

سیتوکروم P-450 م	سوبستراها (substrates)	القاه کننده‌ها (inducers)	مهار کننده‌ها (inhibitors)
1A2	آمی‌تریپتیلین، کافئین، کلردیازپوکساید، کلومی‌پرامین، کلوزاپین، دزپیرامین، دیازپام، هالوپریدول، ایمی‌پرامین، تاکرین، تئوفیلین، وارفارین	سیگار، فنوباریتال، فنی‌توین، پریمیدون، ریفامپین، ریتوناویر	سیپروفلوکسازین، سایمتیدین، کلاریترومایسین، انوکسازین، اریترومایسین، فلوواکسامین، آب گریپ‌فروت، ایزونیاژید، کتوکونازول، لوفلوکسازین، مگزلیتین، نوراتیندرون، نورفلوکسازین، امپرازول، پاروکستین، تاکرین
2C9	آمی‌تریپتیلین، کارودیلول، کلومی‌پرامین، داپسون، دیازپام، دیکلوفناک، فلوواستاتین، ایبوپروفن، ایمی‌پرامین، ایندومتاسین، لوسارتان، میرتازاپین، ناپروکسن، امپرازول، فنی‌توین، پیروکسیکام، ریتوناویر، سیلدنافیل، تولبوتامید، اس-وارفارین، تورسماید، زفیرلوکاست، زیلوتن	کاربامازپین، فنی‌توین، پریمیدون، ریفامپین	آمیودارون، کلرامفنیکل، سایمتیدین، کوتریموکسازول، دی‌سولفیرام، فلوکونازول، فلوکستین، فلوواستاتین، فلوواکسامین، ایزونیاژید، ایتراکونازول، کتوکونازول، مترونیدازول، امپرازول، ریتوناویر، سولفین پیرازون، تیکلوپیدین، زفیرلوکاست
2C19	آمی‌تریپتیلین، کلومی‌پرامین، دیازپام، ایمی‌پرامین، لانسوپرازول، مفنی‌توین، امپرازول، پنتامیدین، آر-وارفاین	ناشناخته	فلبامات، فلوکونازول، فلوکستین، فلوواکسامین، امپرازول، تیکلوپیدین
2D6	آمی‌تریپتیلین، کارودیلول، کلرفنیرامین، کلرپرومازین، کلومی‌پرامین، کلوزاپین، کدین، سیکلوبنزاپرین، دزپیرامین، دکسترومتورفان، دانپزیل، داکسپین، فنتانیل، فلکانیید، فلوکستین، فلوفازین، فلوواکسامین، هالوپریدول، هیدروکدون، ایمی‌پرامین، لوراتادین، ماپروتیلین، میریدین، متادون، متوپرولول، مگزلیتین، مرفین، مت‌آفتامین، نورتریپتیلین، اکسی‌کدون، پاروکستین، پرفنازین، پروپافنون، پروپوکسی‌فن، پروپرانولول، ریسپریدون، تیوریدازین، تیمولول، ترازودون، ونلفاکسین	کاربامازپین، فنی‌توین، پریمیدون، فنوباریتال	آمیودارون، کلروکین، سایمتیدین، فلوکستین، فلوفازین، فلوواکسامین، هالوپریدول، پاروکستین، پرفنازین، پروپافنون، پروپوکسی‌فن، کینیدین، ریتوناویر، سرتالین، تیوریدازین
2E1	استامینوفن، کلرزوکسازون، اتانول	اتانول، ایزونیاژید	دی‌سولفیرام

3A4	<p>آلفنتانیل، آلپرازولام، آمیودارون، آمی‌تریپتیلین، آملودیپین، آتروواستاتین، بروموکریپتین، بوسپرون، کاربامازپین، سیزاپراید، کلاریترومایسین، کلومی‌پرامین، کلونازپام، کوکائین، کورتیکواستروئیدها، سیکلوفسفامید، سیکلوسپورین، داپسون، دوکسوروبیسین، دگزامتازون، دیازپام، دیلتیازم، دیسوپرامید، ارگوتامین، اریترومایسین، اتوسوکسماید، فلودیپین، فنتانیل، فیناستراید، فلوتامید، فلواستاتین، ایفوسفامید، ایمی‌پرامین، ایندیناویر، ایتراکونازول، کتوکنازول، لیدوکائین، لوراتادین، لوسارتان، لوواستاتین، میدانولام، متادون، متیل‌پردنیزولون، مایکونازول، نفازودون، نیفدیپین، نیمودیپین، پراواستاتین، پردنیزون، کینیدین، کینین، ریفاوتین، ریتوناویر، ساکوئیناویر، سرتالین، سیلدنافیل، سیمواستاتین، تاکرولیموس، تاموکسیفن، تستوسترون، تریازولام، وراپامیل، آلکالوئیدهای وینکا، وارفارین، زیلوتون، زولپیدم</p>	<p>باربیتوراتها، فنی‌توین، کاربامازپین، پریمیدون، گلوکوکورتیکوئیدها، گریزوفلووین، نفی‌سیلین، ریفامپین، گیاه علف‌چای و فراورده‌های حاوی آن</p>	<p>کلاریترومایسین، سیکلوسپورین، دانازول، دیلتیازم، اریترومایسین، فلوکونازول، فلوکستین، فلوواکسامین، آب‌گریپ‌فروت، ایندیناویر، ایزونیازید، ایتراکونازول، کتوکونازول، مترونیدازول، مایکونازول، نفازودون، نیکاردیپین، نیفدیپین، نورفلوکسازین، امپرازول، پردنیزون، کینیدین، کینین، ریتوناویر، ساکوئیناویر، سرتالین، وراپامیل، زفیرلوکاست</p>
-----	--	---	--

گریپ فروت افزایش می‌یابد؟ پارا-گلیکوپروتئین به عنوان عامل مهمی در فراهمی زیستی سیکلوسپورین شناخته شده است. طبق این مطالعه و سایر مطالعاتی که در قبل ذکر شد، گریپ فروت حاوی یک و یا چند ترکیب است که فعالیت پارا-گلیکوپروتئین را مهار می‌کند. البته مطالعات بیشتر جهت تعیین مهار کننده‌های پارا-گلیکوپروتئین در گریپ فروت و ارزیابی ارتباط کاهش فعالیت پارا-گلیکوپروتئین و CYP3A4 با افزایش فراهمی زیستی خوراکی سایر داروها ضروری می‌باشد [۱۵]. جدول ۲ تداخلات شناخته شده آب گریپ فروت با داروها را خلاصه نموده است.

جدول ۲- تداخلات احتمالی داروها با آب گریپ فروت

مثال	دسته دارویی*
میدازولام، تریازولام، دیازپام، آلپرازولام(۹)	بنزودیازپین‌ها
فلودیپین، نیتروندیپین، نیزولدیپین، نیفیدیپین، دیلتیازم(۹)	مسددهای کانال کلسیم
لواستاتین، سیمواستاتین، آترواستاتین	مهار کننده‌های HMG-CoA ردوکتاز
سیکلو سپورین، تاکرولیموس	تضعیف کننده‌های سیستم ایمنی
کلومی پرامین، سیزاپراید، کاربامازپین، اتینیل استرادیول، کینیدین، کارودیلول، سیلدنافیل(۹)، مونتلوکاست(۹)، آمیودارون(۹)، دانپزیل(۹)، لوسارتان(۹)، پیموزاید(۹)، تاموکسیفن(۹)، تامسولوسین(۹).	داروهای متفرقه

*همه داروهای موجود در دسته‌های دارویی مذکور موجب تداخل نمی‌شوند.

(۹) بر اساس مسیرهای متابولیک شناخته شده، احتمال تداخل وجود دارد.

تداخل آب گریپ فروت با داروها

تداخل آب گریپ فروت با بنزودیازپین‌ها

برخی از بنزودیازپین‌های ضد اضطراب به واسطه ایزوآنزیم 3A4 سیتوکروم P450 (CYP3A4) متابولیزه می‌شوند. فراهمی زیستی میدازولام

عنوان سوبستراهای CYP3A و یا پارا-گلیکوپروتئین، همچنين فلودیپین (felodipine) و نیفیدیپین (nifedipine) به عنوان سوبستراهای CYP3A می‌باشند. انتشار داروهای وین‌بلاستین، سیکلوسپورین، دیگوکسین، فکسوفنادین و لوسارتان به بیرون در حضور گریپ فروت افزایش یافت در حالی که بیرون ریزی نیفیدیپین و فلودیپین با افزایش گریپ فروت تغییر نکرد. قابل ذکر است که این آزمایش در محیط سلول کشت شده انجام گرفته و یک کارآزمایی انسانی نیست، بلکه راهی جهت مطالعه بیشتر اثرات پارا-گلیکوپروتئین است. اثرات واقعی گریپ فروت بر جذب داروهای چون وین‌بلاستین، دیگوکسین، فکسوفنادین و لوسارتان در انسان نامعلوم می‌باشد.

اخیراً در یک کارآزمایی مصرف سیکلوسپورین با گریپ فروت و آب نارنج که هر دو حاوی ۷۰۶- دی‌هیدروکسی‌برگاموتین بودند، مورد بررسی قرار گرفت. هفت داوطلب سالم در این مطالعه تقاطعی و تصادفی، ۳۰ دقیقه قبل از مصرف یک دوز ۷/۵mg/kg سیکلوسپورین، آب، آب گریپ فروت و یا آب نارنج دریافت کردند. اثر آب نارنج بر غلظت‌های CYP3A4 در دو فرد (از طریق نمونه برداری از اثنی عشر) و اثر ۷۰۶- دی‌هیدروکسی‌برگاموتین بر فعالیت پارا-گلیکوپروتئین در محیط برون تنی مورد بررسی قرار گرفت. سطح زیر منحنی (AUC) سیکلوسپورین در حضور آب گریپ فروت ۵۵ درصد افزایش یافت در حالی که آب نارنج، اثر قابل ملاحظه‌ای بر سطح زیر منحنی سیکلوسپورین نگذاشت. غلظت‌های انتروسیست CYP3A4 در دو نفری که از اثنی عشر آنها نمونه برداری شده بود، به طور واضح کاهش نشان داد و به نظر می‌رسد که ۷۰۶- دی‌هیدروکسی‌برگاموتین به تنهایی در افزایش سطوح سیکلوسپورین نقشی ندارد.

بنابراین اگر آب گریپ فروت و نارنج هر دو حاوی غلظت‌های مشابه ۷۰۶- دی‌هیدروکسی‌برگاموتین هستند، چرا سطوح خونی سیکلوسپورین فقط با آب

نکته مهم آن که شرایط دیگری چون افزایش سن، سیروز کبدی و مصرف مداوم داروهای مهارکننده سیتوکروم P450 نیز ممکن است موجب افزایش فراهمی زیستی بنزودیازپین‌ها شوند. این بیماران به منظور احتمال افزایش خواب آلودگی باید تحت نظر باشند. داروسازان نیز باید در هنگام مشاوره با بیماران، آنها را از مصرف مداوم تریازولام یا دیازپام به همراه آب گریپ‌فروت منع نمایند. میدازولام خوراکی از آنجایی که منحصراً قبل از اعمال جراحی مصرف می‌شود، کمتر مورد توجه است.

تداخل آب گریپ‌فروت با آنتی‌هیستامین‌ها

مهمترین تداخل دارویی آب گریپ‌فروت را با ترفنادین (terfenadine) دانسته‌اند. در بین ۲۹ فرد سالم که روزی دو بار و به مدت یک سال جهت درمان رینیت آلرژیک، ترفنادین مصرف می‌نمودند، فردی دو تا سه بار در هفته آب گریپ‌فروت می‌نوشید. وی در روز مرگش، دو لیوان آب گریپ‌فروت نوشید، دوز ترفنادین خود را مصرف نمود و اقدام به چیدن علف‌های مرزعه کرد. او دچار کلاپس ریوی شد و مرد. سطوح پلاسمایی ترفنادین و متابولیت آن در فرد مذکور پس از مرگ به ترتیب ۳۵ng/ml و ۱۳۰ng/ml گزارش گردید. این سطوح همان مقادیری است که موجب عوارض آریتموژنیک ترفنادین می‌گردد. وی دچار کاردیومگالی، و هیپاتومگالی و فاقد اثرات نارسایی کبدی بود [۲۰].

تداخل دارویی آب گریپ‌فروت و ترفنادین در ۱۲ داوطلب سالم مورد بررسی قرار گرفت. افراد مورد مطالعه ۶۰ میلی‌گرم ترفنادین همراه با آب یا آب گریپ‌فروت به صورت همزمان با ترفنادین و یا با فاصله ۲ ساعت پس از آن مصرف نمودند. سطح خونی داروی هیچ کدام از افرادی که دارو را به همراه آب مصرف می‌نمودند، افزایش قابل توجهی نشان نداد. در حالی که سطح خونی داروی همه

(midazolam) خوراکی (و نه داخل وریدی) با مصرف مداوم آب گریپ‌فروت افزایش می‌یابد (غلظت حداکثر پلاسمایی (C_{max}) تا ۵۶ درصد و سطح زیر منحنی تا ۵۲ درصد افزایش نشان می‌دهد). این تغییرات با افزایش قابل توجه در اثرات فارماکودینامیکی همچون افزایش زمان واکنش همراه می‌باشد [۱۶].

در یک کارآزمایی لواستاتین، میدازولام خوراکی به عنوان کنترل مثبت در ۱۶ فرد سالم تجویز شد. در حالی که افراد مورد مطالعه به سبک تصادفی و متقاطع، به مدت سه روز آب گریپ‌فروت یا آب به میزان ۸ اونس همراه با صبحانه مصرف می‌نمودند [۱۷]. یک دوز ۲ میلی‌گرمی میدازولام خوراکی، یک ساعت پس از مصرف آب گریپ‌فروت یا آب در روز سوم مطالعه تجویز شد. طبق انتظار، سطح زیر منحنی میدازولام در گروه مصرف کننده آب گریپ‌فروت حدود ۲/۴ برابر و غلظت حداکثر حدود ۲/۳ برابر افزایش یافت.

سطح زیر منحنی تریازولام (teriazolam) در مصرف توأم با گریپ‌فروت در افراد سالم، ۴۸ درصد و غلظت حداکثر آن ۳۰ درصد افزایش پیدا کرد (n=۸). مصرف مداوم این دو موجب افزایش قابل ملاحظه عارضه سرگیجه می‌گردد [۱۸].

هشت داوطلب سالم، ۵ میلی‌گرم دیازپام (diazepam) خوراکی را با ۲۵۰ میلی‌گرم آب گریپ‌فروت یا آب مصرف کردند. متوسط سطح زیر منحنی (مقیاسی جهت فراهمی زیستی دارو) دیازپام ۳/۲ برابر و غلظت حداکثر آن ۱/۵ برابر به واسطه آب گریپ‌فروت افزایش یافت. آب گریپ‌فروت زمان رسیدن به غلظت حداکثر دیازپام را از ۱/۵ ساعت به ۲/۱ ساعت به تأخیر انداخت [۱۹].

آلپرازولام (alprazolam) نیز گرچه به طور اختصاصی مورد مطالعه قرار نگرفته، یک سوبسترای CYP3A4 است و احتمالاً موجب افزایش سطح زیر منحنی و اثرات بالینی مشابه سایر بنزودیازپین‌های متابولیزه شونده توسط CYP3A4 می‌شود.

با قدرت اثر دو برابر (double-strength) در شش بیمار مبتلا به پرفشار خونی، منجر به تاکی کاردی و کاهش فشارخون دیاستولیک گردید. سطح زیر منحنی فلودیپین تا ۱۸۴ درصد افزایش یافت و عوارض جانبی آن (برافروختگی صورت، سردرد و سرگیجه) ازدیاد پیدا کرد. بیماران این مطالعه با مصرف نیفدیپین، با افزایش سطح زیر منحنی به میزان ۴۳ درصد مواجه شدند [۲۲]. سطح زیر منحنی آملودیپین (amlodipine) در ۱۲ فرد سالم با مصرف همزمان این دارو و آب گریپ فروت با قدرت اثر واحد (single-strength) به میزان ۱۶ درصد افزایش پیدا کرد و بیماران کاهش جزئی در فشار خون دیاستولیک را تجربه نمودند [۲۳].

نیتروندیپین (nitrendipine) و نیزودیپین (nisoldipine)، دو مسدودکننده کانال کلسیم از خانواده دی‌هیدروپیریدین‌ها هستند که تداخل آنها با آب گریپ فروت اثبات گردیده است. سطح زیر منحنی نیتروندیپین در مصرف توأم با آب گریپ فروت در ۹ بیمار به میزان ۱۰۶ درصد افزایش یافت [۲۴]. سطح زیر منحنی نیزودیپین در مصرف همزمان با آب گریپ فروت تا حد ۹۸ درصد و غلظت حداکثر آن به میزان ۴۰۶ درصد (با تغییرات بین فردی قابل توجه) ازدیاد پیدا کرد. در مطالعه نیزودیپین صرفاً اثراتی جزئی در فشار خون و ضربان قلب ذکر گردیده است [۱۳].

یک گزارش بالینی موردی، مصرف آب گریپ فروت در بیمار مبتلا به پرفشار خونی رنواسکولار (renovascular) که مقادیر زیادی نیفدیپین و ترازوسین (terazosin) جهت کنترل فشار خون مصرف می‌نموده را منجر به کاهش قابل ملاحظه فشار خون ذکر کرده است [۲۵].

دیلتیازم (diltiazem) یک مسدودکننده کانال کلسیم از خانواده بنزوتیازپین‌ها است که تداخل آن با آب گریپ فروت مورد مطالعه قرار گرفته است. ۹ داوطلب مرد سالم، ۱۲۰ میلی‌گرم از این دارو را به

افرادی که آن را به همراه آب گریپ فروت مصرف نمودند، افزایش قابل ملاحظه داشت. در میان افرادی که آب گریپ فروت را ۲ ساعت پس از ترفنادین مصرف نمودند، سطح خونی داروی ۳۳ درصد آنها افزایش نشان داد. در گروهی که آب گریپ فروت را به همراه ترفنادین مصرف نمودند، فاصله QT به مقدار قابل ملاحظه‌ای طولانی گشت [۲۱].

مصرف توأم گریپ فروت و ترفنادین به دلیل احتمال بروز آریتمی قلبی کشنده توصیه نمی‌شود. همچنین از مصرف همزمان آستمیزول (astemizole) با گریپ فروت خودداری شود. این مسأله گرچه مورد مطالعه قرار نگرفته ولی به دلیل تشابه آستمیزول با ترفنادین در تداخل بالقوه با برخی از ضد میکروب‌های خاص و افزایش خطر سمیت قلبی آن توصیه گردیده است. در استرالیا به هنگام تجویز ترفنادین احتیاط تداخل آن با گریپ فروت را به طور معمول یادآور می‌شوند. در ایالات متحده نیز سازنده این دارو، اطلاعات تجویز آن را به منظور خاطر نشان نمودن عدم مصرف گریپ فروت با ترفنادین تغییر داده است. ترفنادین و آستمیزول در کانادا تا سال ۱۹۹۷ به صورت بدون نسخه در دسترس بودند. در حالی که از آن به بعد به دلیل تداخلات بالقوه این داروها مصرف آنها بر اساس نسخه مقرر گردید. داروسازان نیز باید عدم مصرف گریپ فروت را در حین مصرف ترفنادین و آستمیزول به بیماران خود هشدار دهند. سایر آنتی‌هیستامین‌هایی که فاقد عارضه خواب‌آلودگی هستند مثل لوراتادین (loratadine)، ستیریزین (cetirizine) و فکسوفنادین احتمالاً با گریپ فروت تداخل ندارند [۲۰].

تداخل آب گریپ فروت با مسدودکننده‌های کانال کلسیم (CCBs)

به نظر می‌رسد آب گریپ فروت عمدتاً با خانواده دی‌هیدروپیریدینی مسدودکننده‌های کانال کلسیم تداخل ایجاد کند. مصرف فلودیپین همراه با آب گریپ فروت

تک نگار لواستاتین خاطر نشان نموده که بین افزایش سطوح پلاسمایی متابولیت‌های فعال مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز و میوپاتی (شرایط غیرعادی ماهیچه‌ها) ارتباط مشخصی وجود دارد. رابدومیولیز (rhabdomyolysis) همراه یا بدون نارسایی کلیوی در بیمارانی که اریترومایسین و لواستاتین دریافت می‌کنند، گزارش شده است. فواید و مضرات کاربرد لواستاتین با اریترومایسین باید به دقت مورد بررسی قرار گیرد. خطر میوپاتی در بیمارانی که لواستاتین را بدون درمان‌های دارویی دیگر مصرف می‌نمایند، حدود ۰/۱ درصد است [۲۸].

افزایش ۱۵ برابر در میزان سطح زیر منحنی و ۱۲ برابر در غلظت حداکثر، بیشترین اثر تداخلی گزارش شده در مورد آب گریپ‌فروت است. گرچه لازم به تذکر است که قدرت اثر آب گریپ‌فروت مورد استفاده در این مطالعه، دو برابر و دوز لواستاتین نیز بیشتر از میزان معمول بوده است.

گروهی از محققین شرکت مرک (Merck) که سازنده لواستاتین با نام تجاری مواکور (Mevacor) می‌باشد با طراحی مطالعه‌ای که لواستاتین با مقادیر معمول و آب گریپ‌فروت با قدرت اثر واحد (مقدار معمول) مصرف می‌شد، به مطلب فوق پاسخ دادند. ۶۰ داوطلب سالم در یک کارآزمایی تصادفی و متقاطع، ۸ اونس آب گریپ‌فروت با قدرت اثر واحد یا آب به همراه صبحانه و به مدت سه روز متوالی مصرف نمودند. سپس در بعدازظهر روز سوم یک دوز واحد ۴۰ میلی‌گرمی لواستاتین دریافت کردند. سطح زیر منحنی و غلظت حداکثر همه مهارکننده‌های فعال HMG-CoA ردوکتاز در گروه گیرنده آب گریپ‌فروت حدود ۴۰ درصد افزایش یافت. مقادیر سطح زیر منحنی و غلظت حداکثر لواستاتین در گروه گیرنده آب گریپ‌فروت تقریباً دو برابر و در مورد لواستاتین اسید ۱/۶ برابر افزایش پیدا کرد.

محققین اختلاف زیاد این دو مطالعه را متذکر شدند و علت آن را در مصرف مقادیر معمول

همراه ۲۰۰ میلی‌گرم آب یا آب گریپ‌فروت با قدرت اثر واحد مصرف نمودند. سطح زیر منحنی و غلظت حداکثر دیلتیازم در این مطالعه تحت تأثیر آب گریپ‌فروت قرار نگرفت. گرچه نیمه عمر حذف (elimination half-life)، افزایش مختصر ولی بدون اهمیتی را نشان داد (در مصرف دیلتیازم به همراه آب گریپ‌فروت نیمه عمر حذف از ۴/۱ ساعت به ۵/۱ ساعت تغییر پیدا کرد) [۲۶].

همانطور که ملاحظه می‌شود مطالعات فوق در افراد داوطلب سالم انجام شده و این نکته از اهمیت زیادی برخوردار است که اثرات تداخلی آب گریپ‌فروت در بیماران مبتلا به پرفشار خونی یا سایر بیماریهای قلبی احتمالاً تشدید می‌یابد.

تداخل آب گریپ‌فروت با داروهای پایین آورنده کلسترول

مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (استاتین‌ها)

لواستاتین (lovastatin)

لواستاتین یکی از مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز و پایین آورنده‌های کلسترول خون است که در خصوص تداخل با آب گریپ‌فروت مورد مطالعه قرار گرفته است. ده داوطلب سالم در یک کارآزمایی باز، تصادفی و متقاطع ۲۰۰ میلی‌گرم آب گریپ‌فروت با قدرت اثر دو برابر یا آب، قبل از دوز واحد و ۸۰ میلی‌گرمی لواستاتین (۲ تا ۴ برابر دوز معمول) به مدت دو روز مصرف نمودند. غلظت حداکثر لواستاتین و لواستاتین اسید (متابولیت فعال دارو) در گروه گیرنده آب گریپ‌فروت، به طور متوسط و به ترتیب ۱۲ و ۴ برابر افزایش یافت. سطح زیر منحنی لواستاتین ۱۵ برابر و لواستاتین اسید ۵ برابر افزایش یافت در حالی که نیمه عمر این دو تغییری نکرد. محققین این مطالعه، مصرف همزمان لواستاتین و آب گریپ‌فروت را ممنوع اعلام نمودند [۲۷].

آتروواستاتین (atorvastatin)

آتروواستاتین از دسته استاتین‌ها و از جمله داروهای پایین آورنده کلسترول خون است که جهت تداخل با آب گریپ‌فروت مورد مطالعه قرار گرفته است. ۱۲ فرد داوطلب سالم در یک مطالعه تصادفی متقاطع، به مدت دو روز ۲۰۰ میلی‌لیتر آب گریپ‌فروت با قدرت اثر دو برابر یا آب، سه بار در روز و قبل از دریافت تک دوز ۴۰ میلی‌گرمی آتروواستاتین مصرف نمودند. همچنین در روز چهارم و پنجم مطالعه نیز ۲۰۰ میلی‌لیتر آب یا آب گریپ‌فروت سه بار در روز دریافت نمودند. آب گریپ‌فروت موجب افزایش سطح زیر منحنی تا ۲/۵ برابر گردید. غلظت حداکثر آتروواستاتین اسید تحت تأثیر قرار نگرفت ولی زمان رسیدن به غلظت حداکثر و نیمه عمر (به ترتیب ۲۰۰ و ۷۰ درصد) افزایش پیدا کرد. همچنین آتروواستاتین دو متابولیت فعال به نام‌های آتروواستاتین لاکتون و ۲-هیدروکسی آتروواستاتین اسید دارد که تحت تأثیر آب گریپ‌فروت قرار می‌گیرند. سطح زیر منحنی مهارکننده‌های فعال HMG-CoA ردوکتاز و مجموع آنها تحت تأثیر آب گریپ‌فروت به ترتیب ۱/۳ و ۱/۵ برابر افزایش می‌یابند. کینتیک‌های آتروواستاتین نسبت به لواستاتین و سیمواستاتین به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند. طبق نتیجه محققین، آب گریپ‌فروت - حداقل در مقادیر زیاد- نباید به طور همزمان با آتروواستاتین مصرف شود و یا اینکه دوزاژ آتروواستاتین در چنین شرایطی باید کاهش پیدا کند [۳۰].

فلوواستاتین (fluvastatin)

گرچه مطالعه در مورد فلوواستاتین انجام نگرفته ولی احتمال وجود تداخل مهم، مابین آب گریپ‌فروت و فلوواستاتین بعید به نظر می‌رسد. تک نگار کارخانه سازنده این دارو خاطرنشان می‌کند: «فلوواستاتین غالباً توسط CYP2C9 میکروزومال کبدی - زیرگروه

لواستاتین (۴۰ میلی‌گرم هر روز بعدازظهر) و مقادیر معمول آب گریپ‌فروت (یک لیوان آب گریپ‌فروت با قدرت اثر واحد به همراه صبحانه) شرح دادند. آنها نتیجه‌گیری کردند که مصرف یک لیوان آب گریپ‌فروت با قدرت اثر معمول و متداول پس از مصرف ۴۰ میلی‌گرم لواستاتین در بعدازظهر کمترین اثر را بر غلظت‌های پلاسمایی مهارکننده‌های ردوکتاز دارد. از موضوعات دیگر مورد بحث در این مقاله، اشاره به منابعی است که بیانگر تأثیر مقادیر معمول آب گریپ‌فروت به طور اخص بر CYP3A4 روده‌ای و تأثیر مقادیر زیاد آن (همانند مورد مطالعه اول لواستاتین) بر CYP3A4 کبدی است که انجام مطالعات بیشتر جهت تأیید آن ضروری به نظر می‌رسد [۱۷].

سیمواستاتین (simvastatin)

دو داوطلب سالم در یک کارآزمایی تصادفی و متقاطع، به مدت دو روز ۲۰۰ میلی لیتر آب گریپ‌فروت با قدرت اثر دو برابر یا آب قبل از دوز واحد ۶۰ میلی گرمی سیمواستاتین دریافت نمودند. آب گریپ‌فروت، سطح زیر منحنی سیمواستاتین را تا ۱۵۱۳ درصد و غلظت حداکثر آن را تا ۸۴۲ درصد افزایش داد. همچنین سطح زیر منحنی سیمواستاتین اسید ۵۷۷ درصد و غلظت حداکثر آن ۵۵۵ درصد در گروه گیرنده آب گریپ‌فروت افزایش پیدا کرد. زمان رسیدن به غلظت حداکثر سیمواستاتین از یک ساعت به ۲/۵ ساعت افزایش پیدا کرد. تغییرات جالب توجه و شگرف در مطالعه فوق سطوح خونی سیمواستاتین به مصرف آب گریپ‌فروت با قدرت اثر دو برابر و مقدار بیش از حد معمول سیمواستاتین مربوط می‌شود. محققین در مورد مصرف همزمان سیمواستاتین و آب گریپ‌فروت هشدار یا توصیه به مصرف دوزاژ کم این دارو نموده‌اند، عوارض جانبی بالقوه این دارو همانند لواستاتین و شامل رابدومیولیز می‌باشد [۲۹].

وریدی سیکلوسپورین تجویز شد. آب گریپفروت بر هیچ یک از پارامترهای فارماکوکینتیکی گروه گیرنده داروهای وریدی تأثیر نداشت در حالی که سطح زیر منحنی و غلظت حداکثر داروی خوراکی را به ترتیب ۶۰ و ۴۳ درصد و فراهمی زیستی مطلق آن را ۶۲ درصد افزایش داد. اطلاعاتی در مورد بروز عوارض جانبی در این مطالعه گزارش نگردیده است. به پیشنهاد محققین، مصرف آب گریپفروت عاملی بالقوه در افزایش سطح سیکلوسپورین است و احتمالاً در کاهش مخارج درمان بیماران پیوندی با کاهش مقدار سیکلوسپورین مصرفی می‌تواند نقش ایفا نماید [۳۶].

یک مطالعه منتشر نشده، بیانگر وجود تداخل ما بین آب گریپفروت و تاکرولیموس (tacrolimus) (مضعف سیستم ایمنی با عملکرد و مسیر مشابه سیکلوسپورین) است. غلظت حداقل دارو در هشت بیماری که به طور متوسط 0.14 mg/kg تاکرولیموس مصرف می‌نمودند پس از یک هفته مصرف همزمان با آب گریپفروت، نسبت به سطح پایه ($9/6 \pm 7/8 \text{ ng/ml}$) به مقادیری بالاتر از محدوده درمانی ($29 \pm 11 \text{ ng/ml}$) افزایش یافت. بنابراین توصیه‌های مربوط به سیکلوسپورین در عدم مصرف همزمان با آب گریپفروت در مورد تاکرولیموس نیز صحت دارد [۲۸].

تداخل آب گریپفروت با سایر داروها

کلومی‌پرامین (clomipramine)

افزایش سطوح سرمی کلومی‌پرامین در دو بیماری که این دارو را به همراه آب گریپفروت مصرف نمودند، گزارش شده است. یک پسر ۸ ساله مبتلا به سندرم تورت (Tourett) و اختلال وسواس اجباری (obsessive- Compulsive disorder) که به مدت سه ماه روزی سه بار ۲۵ میلی‌گرم کلومی‌پرامین مصرف می‌نمود و بهبودی خفیفی را نشان داده بود، پس از سه روز مصرف ۲۵۰ میلی‌لیتر آب

سیتوکروم‌های P450- متابولیزه می‌شود. این دارو به مقدار قابل توجهی توسط سایر زیرگروه‌های سیتوکروم شامل CYP3A4 متابولیزه نمی‌شود».

همچنین بیان داشته: «... از آنجایی که فلواستاتین تمایل ضعیفی به ایزوآنزیم CYP3A4 دارد، داروها ویا سایر ترکیبات (مثل آب گریپفروت) که این آنزیم را مهار می‌نمایند ... ممکن است در مصرف همزمان با این دارو - حداقل در برخی از بیماران - تداخل ایجاد نمایند» [۳۱].

تداخل آب گریپفروت با تضعیف کننده‌های سیستم ایمنی (immunosuppressants)

۱۲ بیمار پیوند کلیوی که سیکلوسپورین و آب گریپفروت مصرف می‌نمودند، دچار افزایش سطح زیر منحنی و غلظت حداکثر سیکلوسپورین شدند، در حالی که غلظت حداقل داروی آنها تغییر نیافته بود [۳۲]. ۱۴ داوطلب سالم در مصرف توأم این دو، ۴۵ درصد افزایش در سطح زیر منحنی و غلظت حداکثر پلاسمایی سیکلوسپورین را تجربه نمودند [۳۳]. گزارش‌های پراکنده‌ای مبنی بر مصرف گریپفروت به منظور افزایش سطوح خونی سیکلوسپورین در بیماران پیوندی وجود دارد که این شرایط رضایت‌بخش در مصرف توأم دارو با آب یا سایر مایعات حاصل نمی‌گردد [۳۴]. اخیراً دو مورد مصرف آب گریپفروت جهت افزایش سطح سیکلوسپورین در درمان پسوریازیس گزارش گردیده است [۳۵].

در مطالعه‌ای که اثرات آب گریپفروت را بر مصرف خوراکی و داخل وریدی سیکلوسپورین مورد بررسی قرار می‌داد، ۱۰ مرد داوطلب سالم دو دوز $7/0 \text{ mg/kg}$ خوراکی سیکلوسپورین با فاصله زمانی یک هفته و دو دوز $2/0 \text{ mg/kg}$ داخل وریدی (انفوزیون در طی سه ساعت) با فاصله زمانی یک هفته مصرف نمودند. ۲۵ میلی‌لیتر آب گریپفروت با قدرت اثر واحد، قبل از اولین دوزهای خوراکی و

سر درد و اختلالات گوارشی گزارش گردید که غالباً پس از مصرف سیزاپراید با آب عارض می‌شوند. محققین نتیجه‌گیری کردند که گرچه در این مطالعه عوارض جانبی مشاهده نشد ولی توصیه به عدم مصرف سیزاپراید به همراه آب گریپ‌فروت یا هر فراورده دیگر آن منطقی‌تر است. مطالعات بیشتر در شرایط پایه (steady-state) سطوح خونی ضروری به نظر می‌رسد [۳۸].

کاربامازپین (carbamazepine)

ده بیمار مبتلا به تشنج که به مدت ۳ تا ۴ هفته روزانه سه بار ۲۰۰ میلی‌گرم کاربامازپین مصرف می‌نمودند، ۳۰۰ میلی‌لیتر آب یا آب گریپ‌فروت به طور همزمان با کاربامازپین در یک مطالعه غیرکور، تصادفی و متقاطع دریافت کردند. سطح زیر منحنی و غلظت حداکثر و حداقل در گروه گیرنده آب گریپ‌فروت نسبت به گروه دیگر ۴۰ درصد افزایش یافت. البته غلظت حداکثر و حداقل کاربامازپین در این شرایط هم در محدوده درمانی توصیه شده قرار گرفته بود. در این تحقیق گرچه به عوارض جانبی اشاره‌ای نگردیده ولی به بیماران آموزش می‌دهد که از مصرف همزمان کاربامازپین و آب گریپ‌فروت به دلیل احتمال بروز عوارض جانبی بپرهیزند. همچنین این مطلب را به اشتباه به تمام مرکبات (citrus fruits) نسبت داده است [۳۹].

اتینیل استرادیول (ethinyl estradiol) / ۱۷ بتا - استرادیول (17β-estradiol)

مصرف همزمان اتینیل استرادیول و آب گریپ‌فروت (n=۱۳) موجب ۳۷ درصد افزایش در غلظت حداکثر و ۲۸ درصد افزایش در سطح زیر منحنی گردید. این اثرات احتمالاً منجر به کاهش حذف پیش سیستمیک اتینیل استرادیول می‌شود [۴۰]. افزایش فراهمی زیستی ۱۷ بتا - استرادیول به خصوص در ۲۴ ساعت اول گزارش شده (n=۸)،

گریپ‌فروت به همراه کلومی‌پرامین از نظر بالینی بهبود یافت و غلظت سرمی دارو سه برابر گردید. همچنین یک دختر ۱۳ ساله مبتلا به اختلال اوتیستیک (autistic disorder) که به کلومی‌پرامین پاسخ نداده بود پس از سه روز توأم درمانی با آب گریپ‌فروت، افزایش ۵۰ درصدی در سطوح سرمی وی نمایان گردید. محققین پیشنهاد نمودند که افزایش سطوح سرمی کلومی‌پرامین در برخی بیماران ممکن است به خطرناکی اثرات جانبی آن ارجحیت داشته باشد [۳۷].

سیزاپراید (cisapride)

سیزاپراید توسط مهمترین آنزیمی که در تداخلات دارویی آب گریپ‌فروت نقش دارد - یعنی CYP3A4 - متابولیزه می‌شود. مصرف این دارو به طور همزمان با داروهایی چون اریترومايسين، کلاریترومايسين، کتوکونازول و فلوکونازول که همگی مثل آب گریپ‌فروت اثرات مهاری بر سیتوکروم مذکور دارند، ممنوع می‌باشد. به علاوه سطوح بالای خونی سیزاپراید ممکن است با آریتمی قلبی، مشتمل بر آریتمی توردس دو پوینت (Torsades de pointes)، طولانی شدن فاصله زمانی QTc و آریتمی بطنی همراه باشد. حداکثر دوز توصیه شده ۴۰ میلی‌گرم در روز است که نباید افزایش یابد. همچنین عدم مصرف همزمان آن با آب گریپ‌فروت با توجه به نتایج تحقیقاتی که در ذیل آمده است، عاقلانه به نظر می‌رسد.

۱۳ داوطلب سالم در یک مطالعه تصادفی و متقاطع، ۲۴۰ میلی‌لیتر آب یا آب گریپ‌فروت با قدرت اثر واحد به همراه تک دوز ۱۰ میلی‌گرمی سیزاپراید دریافت نمودند. سطح زیر منحنی افراد گیرنده آب گریپ‌فروت ۳۹ درصد، غلظت حداکثر ۳۴ درصد و زمان رسیدن به غلظت حداکثر، ۳۷ درصد (از ۱/۶ ساعت به ۱/۷۲ ساعت) افزایش یافت. هیچگونه تغییری در میزان ضربان قلب، فشار خون یا فاصله QTc مشاهده نگردید. عوارض خفیف جانبی شامل

سیلدنافیل (sildenafil)

سیلدنافیل عمدتاً توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود و مصرف آن در بیمارانی که نیتراهای خوراکی یا موضعی (مثل قرص و ژل نیتروگلیسرین، ایزوسورباید دی نیترا و ایزوسورباید مونونیترا) دریافت می‌کنند، به دلیل خطر بروز کاهش شدید فشار خون، ممنوع اعلام شده است. حتی مرگ نیز در این توأم درمانی گزارش گردیده است. مصرف همزمان آب گریپ‌فروت و سیلدنافیل احتمالاً فرد را به ویژه در مورد کاهش فشار خون ناشی از نیتراها مستعد می‌کند.

مونتلوکاست (montelukast)

مونتلوکاست یک مهارکننده لوکوترین در درمان آسم است که توسط آنزیم‌های 3A4 و 2C9 سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود. تا کسب اطلاعات بیشتر در مورد تداخل مصرف این دارو و آب گریپ‌فروت، عدم مصرف همزمان این دو شرط احتیاط است. چنانچه این مسأله امکان‌پذیر نیست، مونتلوکاست با فاصله زمانی (۱۲ ساعت یا بیشتر) از آب گریپ‌فروت مصرف شود. این دارو جذب نسبتاً سریعی دارد و به نظر می‌رسد شرط لازم برای بروز تداخل آن با آب گریپ‌فروت نزدیکی زمان مصرف آن دو باشد، گرچه این نکته کاملاً اثبات نگردیده است. مطالعات علمی جهت تأیید اهمیت بالینی این تداخل ضروری به نظر می‌رسد.

سایر داروها

داروهای آمیودارون (amiodarone)، دانپزیل (donepezil)، لوسارتان، پیموزاید (pimozide)، تاموکسیفن (tamoxifen) و تامسولوسین (tamsulosin) طبق تک نگار کارخانه سازنده آنها، عمدتاً به واسطه CYP3A4 متابولیزه می‌شوند و احتمال تداخل با آب گریپ‌فروت دارند. البته مطالعات علمی جهت اثبات این مطلب لازم است [۴۳].

گرچه اهمیت بالینی این یافته‌ها تا کنون مشخص نگردیده است [۴۱].

کینیدین (quinidine)

یک مطالعه بر روی ۱۲ فرد سالم، کاهش سطح زیر منحنی و غلظت حداکثر پلاسمایی ۳-هیدروکسی‌کینیدین (متابولیت عمده کینیدین) و افزایش زمان رسیدن به غلظت حداکثر پلاسمایی و اثر کینیدین را گزارش نموده است که احتمالاً ناشی از مهار متابولیسم دارو در طی جذب در دیواره روده می‌باشد. با وجود اینکه تبدیل کینیدین به متابولیت فعالش در طی تأخیر در جذب کینیدین کاهش یافت، سطح زیر منحنی کینیدین همچنان بدون تغییر باقی ماند. کینیدین فراهمی زیستی خوراکی بالایی دارد، در نتیجه تغییر در فراهمی زیستی این دارو ممکن است به اندازه داروهایی که فراهمی زیستی کمی دارند، با اهمیت نباشد. اثرات عارض شده بر فاصله QT قابل ملاحظه نبود، گرچه این مطالعه در افراد سالم و بدون سابقه آریتمی انجام گرفته است [۴۲].

کارودیلول (carvedilol)

داده‌های منتشر نشده بیانگر آن است که مصرف همزمان آب گریپ‌فروت و کارودیلول منجر به ۱۶ درصد افزایش در فراهمی زیستی این دارو می‌شود. اهمیت بالینی این تداخل نامشخص است [۲۸].

تداخلات دارویی بالقوه و تأیید نشده آب گریپ‌فروت

در این قسمت به داروهایی که توسط ایزوآنزیم 3A4 سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شوند ولی مورد مطالعات دقیق جهت تداخل با آب گریپ‌فروت قرار نگرفته‌اند، اشاره می‌شود.

عدم تداخل با آب گریپ فروت

کینین (quinine)

کینین به طور گسترده‌ای در درمان مالاریا به کار می‌رود. این دارو در آمریکای شمالی غالباً به منظور پیشگیری از گرفتگی شبانه پا در افراد مسن استفاده می‌شود. کینین عمدتاً توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود و اثرات آب گریپ فروت بر فارماکوکینتیک آن مورد مطالعه قرار گرفته است. ۱۰ داوطلب سالم در یک مطالعه تصادفی و متقاطع، ۲۰۰ میلی‌لیتر آب پرتغال، آب گریپ فروت با قدرت اثر واحد یا آب گریپ فروت با قدرت اثر یک دوم، دوبار در روز به مدت ۵ روز مصرف نمودند. در روز ششم مطالعه یک دوز واحد خوراکی و ۶۰۰ میلی‌گرمی کینین به همراه مقدار مناسبی آب به افراد مذکور تجویز شد. آب گریپ فروت بر هیچ کدام از پارامترهای فارماکوکینتیک کینین (مثل سطح زیر منحنی، غلظت حداکثر، زمان حداکثر و نیمه عمر) تأثیر قابل ملاحظه‌ای نداشت. فارماکوکینتیک ۳-هیدروکسی کینین به مقدار کمی به واسطه آب گریپ فروت دستخوش تغییر شد. محققین نتیجه‌گیری نمودند که منع بیمار از مصرف آب گریپ فروت به‌طور همزمان با کینین ضرورتی ندارد [۴۴].

وارفارین (warfarin)

۹ مرد بیمار که تحت درمان با شدت کم (low-intensity) وارفارین با نسبت متعارف بین‌المللی (INR) ۲-۳ بودند، به مدت یک هفته و سه بار در روز ۲۵۰ میلی‌لیتر آب گریپ فروت با قدرت اثر واحد دریافت نمودند. مقادیر INR در هیچ یک از بیماران تحت معالجه تغییر قابل توجهی نشان نداد [۴۵].

تئوفیلین (theophylline)

۱۲ داوطلب مرد جوان غیر سیگاری، دوز واحد ۲۰۰ میلی‌گرمی تئوفیلین را که با ۱۰۰ میلی‌لیتر آب یا

آب گریپ فروت رقیق شده بود، دریافت نمودند. سپس ۱۶ ساعت بعد، ۹۰۰ میلی‌لیتر آب یا آب گریپ فروت نوشیدند. متوسط فراهمی زیستی (که تحت عنوان سطح زیر منحنی اندازه‌گیری شد) در دو گروه تفاوت چندانی نداشت. تئوفیلین توسط ایزوآنزیم CYP1A2 متابولیزه می‌شود. این مطالعه در سال ۱۹۹۴ انجام شده و امروزه ما می‌دانیم مهمترین ایزوآنزیمی که به واسطه آب گریپ فروت تحت تأثیر قرار می‌گیرد، 3A4 است. یافته‌های این مطالعه با گزارش‌های قبلی مبنی بر تغییر متابولیسم کافئین توسط آب گریپ فروت مغایرت دارد. کافئین از نظر ساختمانی مشابه تئوفیلین است و توسط ایزوآنزیم 1A2 متابولیزه می‌شود [۴۶].

کافئین

۱۰ داوطلب با فشار خون معمولی در یک مطالعه متقاطع، ۳/۳ mg/kg کافئین به همراه آب یا آب گریپ فروت دریافت نمودند. ۶ نفر آنها دوزهای چندگانه آب گریپ فروت به همراه کافئین مصرف کردند. سطح زیر منحنی کافئین در دو گروه تغییر چندانی نشان نداد. همچنین تغییری در فشار خون سیستولی یا دیاستولی و ضربان قلب مشاهده نگردید. طبق نتیجه محققین این مطالعه، آب گریپ فروت بر فارماکوکینتیک و اثرات همودینامیک کافئین تأثیر نمی‌گذارد. تفاوت‌های بین فردی در این مطالعه قابل توجه بود [۴۷]. روش تحقیق در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۳ انجام گرفته و ۲۸ درصد افزایش در سطح زیر منحنی گروه گیرنده آب گریپ فروت را گزارش نموده است، با مطالعه فوق اندکی تفاوت دارد [۴۸].

کلاریترومایسین (clarithromycin)

۱۲ مرد داوطلب سالم در یک مطالعه تصادفی و متقاطع، ۲۴۰ میلی‌لیتر آب یا آب گریپ فروت با قدرت واحد، قبل و پس از دوز واحد کلاریترومایسین

همراه آب گریپفروت از ایمنی لازم برخوردار است [۲۹].

نتایج

حداقل در مهار برخی از آنزیمها با گریپفروت مشابهت دارد.

گزارش‌های پراکنده‌ای مبنی بر مصرف آب گریپفروت توسط بیماران به منظور افزایش سطح خونی داروهایشان موجود است. برای مثال بیمار پیوند کلیه‌ای که آب گریپفروت را به همراه سیکلوسپورین مصرف می‌نمود، هزینه داروی خود را از ۱۲/۰۰۰ دلار در سال به ۶/۰۰۰ دلار در سال کاهش داد. البته این مسأله در موارد بالینی خاص امکان‌پذیر است و در حالت کلی پزشک و یا داروساز نباید مصرف گریپفروت و یا فرآورده‌های حاوی آن را به منظور افزایش سطوح خونی و یا اثرات داروها توصیه نماید. امروزه تلاش برخی از کارخانجات دارویی در جداسازی ترکیبات فعال گریپفروت و افزودن آن به قرصها جهت افزایش فراهمی زیستی آنها است. یکی از این شرکتها (به نام Av Max) اخیراً این تکنولوژی را به شکل انحصاری درآورده است. این شرکت امیدوار است در مورد برخی از داروهای ضد سرطان مثل تاکسول و تاکسوتر که در حال حاضر صرفاً به شکل تزریق داخل وریدی مصرف می‌شوند، اشکال خوراکی تهیه نماید [۸].

دریافت نمودند. تجویز آب گریپفروت، زمان رسیدن به غلظت حداکثر کلاریترومایسین و متابولیت ۱۴- هیدروکسی آن را افزایش داد ولی تأثیری بر سایر پارامترهای فارماکوکینتیکی نگذاشت. محققین نتیجه‌گیری کردند که مصرف کلاریترومایسین به چنانکه ذکر شد، آب گریپفروت با مهار CYP3A4 موجب افزایش فراهمی زیستی برخی از داروها و در نتیجه افزایش اثر و یا عوارض جانبی آنها می‌شود. چنانچه بیمار شما (به عنوان پزشک یا داروساز) دارویی مصرف می‌نماید که در فهرست داروهای مداخله‌گر با آب گریپفروت است و بیمار تا کنون آن را به همراه آب گریپفروت مصرف نموده، بهترین عکس‌العمل شما توصیه به ادامه مصرف به شکل قبل و عدم اضافه نمودن هر گونه داروی جدید به رژیم غذایی - بدون مشورت شما - است. تنها مورد استثنا، ترفنادین و آستمیزول هستند که شواهد و مدارک موجود، بیانگر خطر جدی مصرف همزمان آنها با آب گریپفروت است تا جایی که در این شرایط، مصرف آنتی هیستامین دیگری به جای آنها توصیه شده است. چنانچه بیمار سابقه مصرف آب گریپفروت نداشته، آن را به رژیم غذایی خود اضافه ننماید مگر آن که احتمال هر گونه تداخل با داروهای مصرفی وی برطرف گردد. در هر صورت از بیمار خود بخواهید که مشورت با پزشک و داروساز را فراموش ننماید. یک قانون عملی آن است که چنانچه دارویی با اریترومایسین تداخل جانبی و احتمالی داشته باشد، ممکن است با گریپفروت نیز تداخل کند. چرا که اریترومایسین

منابع

۱- قهرمان احمد. فلور ایران. انتشارات مؤسسه تحقیقات جنگلها و مراتع. ۱۳۶۵، جلد پانزدهم، صفحه ۱۷۷۹.

2. D' Amelio FS. *Botanicals: "A phytocosmetic desk reference"*. CRC Press. USA. 1999, pp: 121.
3. Bruneton J. *Pharmacognosy phytochemistry medicinal plants*. Intercept Ltd. England. 1995, pp: 449.



4. *The Review of Natural Products. Facts and Comparisons.* USA 2001, pp: 266-268.
 5. Lawless J. *The Illustrated Encyclopedia of Essential Oils.* Rockport, MA: Element Books, 1995, pp:57-60.
- availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 2545- 53.
8. Bailey DG, Arnold IMO and Spence JD. Grapefruit juice and drugs-How significant is the interaction? *Clin. Pharmacokinet.* 1994; 26: 91- 8.
 9. Fuhr U and Kummert AL. The fate of naringin in humans: a key to grapefruit juice-drug interactions? *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 58: 363- 73.
 10. Edwards DJ, Bellvue FH and Woster PM. Identification of 6,7-Dihydroxybergamottin a cytochrome P450 inhibitor in grapefruit juice. *Drug Metabol. Disp.* 1996; 24: 1287- 90.
 11. Fukuda K, Ohta F and Yamazoe Y. Grapefruit component interacting with rat and human P450 CYP3A: possible involvement of non-flavonoid components in drug interaction. *Biol. Pharm. Bull.* 1997; 20: 260- 4.
 12. Fukuda K, Ohta T and Oshima Y. Specific CYP3A4 inhibitors in grapefruit juice: furocoumarin dimmers as components of drug interaction. *Pharmacogenetics.* 1997; 7: 391- 6.
 13. Bailey DG, Arnold JMO, Strong HA, Munoz C and Spence JD. Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54: 589- 94.
 14. Soldner A, Christians U, Susanto M, Wachter VJ, Silverman JA and Benet LZ. Grapefruit juice activates P- glycoprotein mediated drug transport. *Pharm. Res.* 1999; 16: 478- 85.
 15. Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG, Yasuda K, Ducharme MP, Warbasse LH and et al. 6,7- Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and seville orange juice: effects on cyclosporine disposition,
 6. *Pharmacist's Drug Handbook.* Springhouse Corporation and American Society of Health-System Pharmacists. Springhouse, Pennsylvania. 2001, pp: 1220-21.
 7. Lown K, Bailey DG and Fontana RJ. Grapefruit juice increases felodipine oral enterocyte CYP3A4 and P-glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 65: 237- 44.
 16. Kupferschmidt HHT, Ha HR, Ziegler WH, Meier PJ and krahenbubl S. Interaction between grape fruit juice and midazolam in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 58: 20- 8.
 17. Rogers JD, Zhao J, Liu L, Amin RD, Gagliano KD, Porras AB and et al. Grapefruit juice has minimal effects on plasma concentrations of Lovastatin-derived 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66: 358- 66.
 18. Hukkinen SK, Varhe A, Olkkola KT and Neuronen PJ. Plasma concentrations of triazolam are increased by concomitant ingestion of grapefruit juice. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 58: 127- 31.
 19. Ozdemir M, Aktan Y and Boydag BS. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 1998; 23(1): 55- 9.
 20. Spence JD. Drug interactions with grapefruit: Whose responsibility is it to warn the public? *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997; 61: 395- 400.
 21. Benton RE, Honig PK, Zamani K, Cantilena LR and Woosley RL. Grapefruit juice alters terfenadine pharmacokinetics, resulting in prolongation of repolarization on the electrocardiogram. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 59: 383- 8.
 22. Bailey DG, Spence, JD, Munoz C and Arnold JM. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet.* 1991; 337-9.
 23. Josefsson M, Zackrisson AL and Ahlner J. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 51: 189- 93.



24. Soons PA, Vogels BAPM, Roosemalen MCM, Schoemaker HC, Uchida E, Edgar B and et al. Grapefruit juice and cimetidine inhibit stereoselective metabolism of nitrendipine in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991; 50:394-403.
25. Pisarik P. Blood pressure-lowering effect of adding grapefruit juice to nifedipine and terazosin in a patient with severe renovascular hypertension. *Arch. Fam. Med.* 1996; 6: 413- 16.
26. Sigusch H, Henscel L, Kraul H, Merkel U and Hoffmann A. Lack of effect of grapefruit juice on diltiazem bioavailability in normal subjects. *Pharmazie.* 1994; 49: 675- 9.
27. Kantola T, Kivisto KT and Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 63: 397-402.
28. Gillis MC (ed). *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. 33rd ed. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association, 1998.
29. Cheng KL, Nafziger AN, Peloquin CA and Amsden GW. Effect of grapefruit juice on clarithromycin pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1998; 42: 927- 9.
30. Lilja JJ, Kivisto KT and Neuvonen PJ. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66: 118- 27.
31. Lescol product monograph. Novartis Pharmaceuticals. 1999.
32. Hollander AAMJ, van Rooij J and Lenocs EGWM. The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 57: 318- 24.
33. Yee GC, Stanley DL and Pessa LJ. Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *Lancet.* 1995; 345: 955-6.
34. Personal communication, N. Partovi, Vancouver General Hospital, September 1997.
35. Taniguchi S, Kobayashi H and Isii M. Treatment of psoriasis by cyclosporine and grapefruit juice. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 1249.
36. Ducharme MP, Warbasse LH and Edwards DJ. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 57: 485- 91.
37. Oesterheld J and Kallepalli BR. Grapefruit juice and clomipramine: shifting metabolic ratios. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 17 (1): 62- 3.
38. Gross As, Goh YD, Addison RS and Shenfield GM. Influence of grapefruit juice on cisapride pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 65: 395-401.
39. Garg SK, Kumar N, Bhargava VK and Prabhakar SK. Effect of grapefruit "juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 64 (3): 286- 8.
40. Weber A, Jager R, Borner A, Klinger G, Vollandt R, Matthey K and et al. Can grapefruit juice influence thinyl estradiol bioavailability? *Contraception.* 1996; 53: 41- 7.
41. Schubert W, Cullbery G, Edgar B and Hender T. Inhibition of 17β -estradiol metabolism by grapefruit juice in ovariectomized women. *Maturitas.* 1995; 20: 155- 63.
42. Min DI, Ku YM and Geraets DR. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinidine in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1996; 36: 469- 76.

