

تداخلات دارو و غذا

کدامیک واقعاً مهم تر است؟

شاید رایج ترین سوالی که بیماران در ارتباط با داروی خود می پرسند این است که چرا قیمت این دارو بسیار گران است؟ یا می تونم دارو را با غذا یا بدون غذا مصرف کنم؟ بیشتر این موارد با توجه به اطلاعات درج شده روی پاکت یا منابع اطلاعاتی داروسازی مشخص می شود. داروساز ممکن است بیشتر داروهای رایج را بدون توجه به وعده ی غذایی تجویز کند. بیشتر محصولات غذایی غنی شده با ویتامین و ریز مغذی ها می توانند با داروها تداخل کنند. بنابراین بیشتر سوالات در این زمینه تخصصی می باشد. به طور مثال پرهیز کدام غذا با داروی مصرفی بایستی وجود داشته باشد؟.

تداخلات بسیاری از مکمل ها و ویتامین ها با بعضی از داروها شناخته شده است که افراد زیادی نسبت به آن آگاهی کافی ندارند. هدف این نوشته، افزایش آگاهی داروسازان برای شناخت بهتر تداخلات دارو و غذاست. موضوع این نوشته با دیدگاه های سنتی و تجربی فرق می کند، زیرا مواد غذایی به صورت جداگانه طبقه بندی و تداخلات دارویی آنها جداگانه بحث می شود. تاکنون صدها اختلال دارو و مواد غذایی گزارش شده است. اما در اینجا توجه بیشتر به داروهایی است که دارای مصرف بیشتر و از نظر بالینی مهم ترند.

گریپ فروت

یکی از شناخته ترین اختلالات دارو و غذا، اختلال گریپ فروت با آنزیم HMG-CoA ردوکتاز است. رایج ترین این اختلال با داروهای استاتین ها هستند. مصرف بالای گریپ فروت می تواند باعث مهار آنزیم سیتوکروم $CYP3A4$ (P₄₅₀ 3A4) و افزایش سطح خونی داروهایی که در این مسیر متابولیزه می شوند مثل داروهای استاتین شود.

توجه داشته باشید این تداخل با عصاره ی گریپ فروت است نه با کل میوه. تمام استاتین ها این تداخل را ایجاد نمی کنند. این تداخل تنها با داروهای استاتین

Atrovastatin(Lipitor®)، Simvastatin(Zocor®) و

Lovastatin(Mavacor®) که توسط سیستم $CYP3A4$ متابولیزه می شود. از بین استاتین های گفته شده، آترو واستاتین کمتر تحت تاثیر قرار می گیرد. در صورت مصرف گریپ فروت، مصرف استاتین ها دیگر مثل Rosuvastatin (Crestor®)، Pravastatin(Pravachol®)، Fluvastatin(Lescol®) توصیه می شود.

توانایی برخی از ترکیبات عصاره گریپ فروت در مهار $CYP 3A4$ در روده، باعث کاهش متابولیسم و افزایش زیست فراهمی داروهای استاتین ها می شود. بنابراین در مصرف

همزمان با گریپ فروت ، عوارض جانبی افزایش استاتین ها ایجاد درد عضلانی ، میوپاتی یا رابدومیولیز وجود دارد.

علاوه بر استاتین ها، داروهای دیگری مانند داروهای بلوکه کننده های کانال کلسیم، نیز می توانند همزمان با مصرف آب گریپ فروت ایجاد تداخل کنند. دارو های بلوکه کننده کلسیم دی هیدرو پیریدینی مثل *Nicardipine*، *Nifedipine*، *Amlodipine* همچنین داروهای غیر دی هیدرو پیریدین مثل *Verapamil* با عصاره ی گریپ فروت تداخل دارند. آنتاگونیست کلسیم، فلودیپین است که بیشترین تداخل را دارد. افزایش ۲۰۰ درصدی در سطح زیر منحنی (AUC) با تجویز همزمان دارو با عصاره مشاهده شده است. *Diltiazem* گرچه سوبسترا *CYP3A4* است ، اما افزایش دوز آن با مصرف گریپ فروت، کمتر مشاهده شده است . با این وجود داروسازان هشدار می دهند که از مصرف بالای گریپ فروت با آتا گونیست کلسیم اجتناب کنند، در غیر این صورت ممکن است بیماران با افت فشار خون ار تو استاتیک مواجهه شوند.

سطح خونی مهارکننده های فسفودی استراز، *Tadalafil*، *Vardenafil*، *Cildenafil* که برای اختلال عملکرد جنسی استفاده می شود، با مصرف گریپ فروت افزایش می یابد ولی این تداخل غیر قابل پیش بینی است. اثرات بالینی این اختلال نسبت به دشته های داروئی دیگر کمتر گزارش شده است. در این بیماران مختصرا اثرات جانبی مانند کاهش فشار خون، نعوظ غیر طبیعی ، اختلال های بینایی مشاهده شده است.

قرص های خوراکی پیشگیری کننده از بارداری (OCP) تحت تاثیر گریپ فروت قرار می گیرند و سطح سرمی آنها افزایش می یابد.

ضد افسردگی های سه گانه نیز با مهار *CYP3A4* تحت تاثیر گریپ فروت قرار می گیرند. *Clomipramine* یکی از داروهاست که تحقیقات کامل روی آن انجام شده است. *Midazolam*، *Temazepam*، *Diazepam* از داروهای بنزودیازپین هستند که با مصرف همزمان گریپ فروت باعث افزایش غلظت و تاثیر روی دپرسیون سیستم عصبی مرکزی می شود.

عصاره گریپ فروت اثرات داروی خوراکی *Budesonide* را دو برابر و خطرات شایع قبلی گلوکوکورتیکوئید را افزایش می دهد.

سطح خونی *Buspiron* و *Carbamazepine* با مصرف همزمان عصاره ی گریپ فروت افزایش می یابد. اگر چه سطح *Ziprasidone* با مصرف همزمان گریپ فروت بالا می رود اما مصرف دیگر سایکوتیک ها به نظر نمیرسد که تحت تاثیر قرار بگیرند.

توجه به اینکه تجویز همزمان گریپ فروت با داروی ضد آریتمی *Amiodarone* می تواند مشکل ساز شود، حائز اهمیت باشد. AUC آمیودارن با مصرف همزمان گریپ فروت به میزان ۵۰ درصد در افزایش می یابد. آمیودارن یک متابولیت فعال دارد که توسط

گریپ فروت مهار می شود. به همین علت پیش بینی تداخل بالینی مصرف همزمان دارو با گریپ فروت مشکل است.

تداخل دیگر گریپ فروت با سرکوب گر ایمنی Tacrolimus است که در زمان پیوند عضو استفاده می شود. راه پیشگیری اساسی از این تداخل ، اجتناب از مصرف گریپ فروت در طی درمان است.

کافئین:

علاوه بر تاثیر غذا بر روی متابولیسم دارو، داروها نیز با متابولیسم بعضی مواد غذایی نظیر کافئین تداخل ایجاد می کند. کافئین بیشتر به عنوان یک دارو شناخته شده می شود تا به عنوان یک افزودنی غذایی . بسیاری از بیماران ممکن است از وجود مقادیر زیاد کافئین در قهوه ، چای ، نوشیدنی های کولا و دیگر غذاها و نوشیدنی های انرژی زا غافل باشند. بسیاری از داروها روی متابولیسم کافئین تاثیر و در نتیجه سطح خونی کافئین بالا می رود.

Ciprofloxacin می تواند متابولیسم کافئین را مهار و در نتیجه اثر کافئین را افزایش دهد. Fluoroquinolones های دیگر اثری روی متابولیسم کافئین ندارد به همین علت می تواند جایگزین سیپروفلوکساسین شوند. برای بیماران که مقدار زیادی کافئین در روز مصرف می کنند، Cimetidine می تواند سطح کافئین را افزایش می دهد. به همین علت یک آنتاگونیست H₂ متفاوت (رانیتیدین ، فایمیتیدین ، و غیره) باید در مصرف کنندگان کافئین تجویز شود. ضد بارداری های خوراکی (ocp) و پردنیزولون با کاهش متابولیسم کافئین، باعث افزایش سطح آن در خون می شود. به دلیل ساختار مشابه و یکسان کافئین با تتوفیلین، می تواند باعث مهار متابولیسم آن شود. داروسازان به بیماران مصرف کننده تتوفیلین هشدار می دهند که مصرف نوشیدنی های کافئین دار، باعث اختلالاتی از جمله بی خوابی، عصبانیت ، آریتمی قلبی می شود.

محصولات لبنی / کلسیم:

علاوه بر کافئین و گریپ فروت، استفاده از محصولات لبنی حاوی کلسیم باعث تداخلات شیمیایی می شود تا متابولیسمی. کلسیم با داروها تشکیل شلات و باعث کاهش جذب دارو می شود. بیشتر داروسازان با تداخل آنتی اسیدها و محصولات لبنی آشنا هستند. بنابراین بسیاری از غذاهای غنی شده با کلسیم که شامل شربت پرتقال نان و بسیاری از غذاهایی که غنی از کلسیم هستند، باعث نوعی تداخل مثل محصولات لبنی و آنتی

اسیدها میشوند. **Fluroquinolones** (سیپروفلوکساسین ، لووفلوکساسین و غیره) زمانی که با محصولات لبنی و حاوی کلسیم مصرف می شود ، غیر موثر واقع می شوند. برای به حداقل رساندن تداخل پیشنهاد می کنند که مصرف فلور کینولونها با محصولات لبنی و غنی از کلسیم ۲ ساعت قبل یا ۶ ساعت بعد از دوز داروی مصرفی باشد. در صورت مصرف این داروها و محصولات لبنی و کلسیم کاهش اثر دارو باید کنترل شود. تتراسایکلین نیز با غذاهای حاوی کلسیم و محصولات لبنی تداخل می کند. بی فسفونات ها (آلدوریت ، ریزدورنیت، اباندورنیت) نیز کاهش فراهم زیستی آنها وجود دارد و مقدار کمی دارو جذب می شود. این مورد مخصوصا در مواردی که نوع خاصی از غذا یا نوشیدنی دریافت شود، مسئله ساز است.

سطح خونی **Cefuroxime** که یک آنتی بیوتیک سفالوسپورین است با دریافت محصولات لبنی، کاهش می یابد. سفالوسپورین دیگر به نظر نمی رسد که تحت تاثیر قرار بگیرند. سطح متوترکسات نیز هنگام مصرف با محصولات لبنی و غنی از کلسیم ، کاهش می یابد. برای جلوگیری از این تداخل ، مصرف داروهای خاص و محصولات لبنی و غنی از کلسیم ، حداقل با فاصله ی زمانی ۲ تا ۴ ساعت از یکدیگر خورده شوند.

غذاهای غنی از پروتئین:

غذاهای غنی از پروتئین نیز می تواند با تعداد زیادی از داروها تداخل کنند و هم اینکه اثر تعدادی از آنها را تقویت کنند. مصرف غذای غنی از پروتئین همراه پروپرانولول ، فراهم زیستی بتابلاکرها را افزایش می دهد. هنگام مصرف این دارو با غذای غنی از پروتئین فراهم زیستی ۵۳ درصد گزارش شده است. تجویز همزمان این دارو با غذاهای پروتئینی ، علائمی از جمله برادی کاردی ، کاهش فشار خون و به علت اثرات مهاری غیر انتخابی رسپتور بتا، انقباض برونش می تواند اتفاق بیفتد.

رژیم غذایی با پروتئین بالا می تواند سطح کاردیو پا / لوودوپا و تئوفیلین را کاهش و به واسطه کاهش اثر دارو باعث تشدید بیماری ها می شود.

غذاهای غنی از چربی :

فارموکوکینتیک بسیاری از داروها توسط غذای چرب تداخل می کند. در مونوگراف بسیاری از داروها آمده است که غذاهای غنی از چربی، باعث کاهش ماکزیمم غلظت آنها می شود اما جذب کل ثابت باقی می ماند. به دلیل تنوع و فراوانی این گونه داروها، در این نوشته در مورد آن بحث نمی کنیم. فارموکوکینتیک بسیاری از داروها با غذای محتوای چربی تغییر می کند. برای مثال افزایش جذب معناداری گریزوفلاوین با مصرف غذاهای

چرب وجود دارد. به همین علت گریزوفلاوین همراه غذای چرب توصیه می شود. به همین علت گریزوفلاوین همراه غذای چرب توصیه واز این تداخل سود برده میشود. اگرچه ممکن است دوز بعضی از فرمولاسیون های خاص آهسته رهش، با وعده ی غذای چرب افزایش یابد و در مواردی دیگر نه.

فیبر:

فیبر همانند کلسیم عمل می کند که با دارو باند شده و غلظت آن را کاهش می دهد. برای مثال بیماران دیابتی که سطح کلسترول را با مصرف جو کنترل کنند، بعد از اینکه قرص مت فورمین دریافت می کنند، ممکن است در کنترل دیابت اشتباه کنند. در این مورد سطح مت فورمین خون وقتی که غذای پر فیبر خورده می شود، کاهش می یابد. دیگوکسین و پنی سیلین تحت تاثیر تداخل دارو و غذا قرار می گیرند. اگرچه سایر آنتی بیوتیک های دسته ی پنی سیلین توسط رژیم پر فیبر تغییر نمی کند.

ویتامین C و عصاره ی میوه:

عملیات فرایند سازی بیشتر آب میوه ها توسط ویتامین C و دیگر ویتامین ها غنی می شوند اگر از قبل حاوی آنها نباشد. جذب داروهای حاوی آفتمتامین با دریافت غذای اسیدی آب میوه و ویتامین C تغییر می کند. ماکزیمم جذب آفتمتامین در محیط قلیایی روده رخ می دهد. مصرف همزمان این داروها با شربت ها و میوه های اسیدی باعث اختلال در جذب گوارشی شود.

غذاهایی که ادرار را اسیدی می کنند می توانند کلیرانس کلیوی آفتمتامین را افزایش و متعاقبا سطح سرمی داروها کاهش می یابد. سطح Fexofenadine همراه با دریافت عصاره میوه کاهش می یابد. آنتی هیستامین های نسل دوم مثل سیتیزین ولوراتادین ممکن است تحت تاثیر قرار بگیرند ولی نه به اندازه ی Fexofenadin.

یکی از بزرگ ترین جمعیت های سنی که از داروهای آفتمتامینی استفاده می کند (کودکان مبتلا به پیش فعالی ADHD) هستند که باید از مصرف این دارو با آب پرتقال یا سیب در صبح پرهیز کنند.

غذاهای حاوی تیرامین:

تیرامین یک عامل شیمیایی در بعضی از غذاها و نوشیدنی ها از جمله پنیر و شراب قرمز است. این یک تداخل معنی دارست که توسط مهار کننده های آنزیم مونوآمین اکسیداز

(MAIO) صورت می گیرد. این داروها معمولاً برای درمان افسردگی و معمولاً در درمان پارکینسون استفاده می شوند. Linezolid یک آنتی بیوتیک اکسازولیدین جدید است که تا حدودی خصوصیات مهارکنندگی آنزیم گفته شده را دارد و بنابراین امکان بروز این تداخل وجود دارد. بنابراین این دارو در بیمارانی که از مهارکننده های انتخابی گیرنده سروتونین مصرف می کنند، باید با احتیاط مصرف شود. همچنین ایزونیازید که در درمان سل کاربرد دارد، به دلیل اثر MAIO، نباید همراه غذای حاوی تیرامین مصرف شود.

وارفارین:

غلظت وارفارین در تمام شرایط حیاتی است. بیشترین احتمال تداخل وارفارین با سبزیجات برگدار سبز است که غنی از ویتامین K هستند. وارفارین با مکانیزم عمل خود، با سنتز مشتقات ویتامین K که فاکتور انعقادی هستند، دخالت می کند. در نتیجه افزایش دریافت ویتامین K، باعث افزایش فاکتور انعقادی و اثر بخشی وارفارین را کاهش می دهد. برخی از مردم به غلط اعتقاد دارند که دریافت کنندگان وارفارین، قادر به مصرف هیچ گونه سبزیجات برگدار سبز نیستند. هرچند در بیمارانی که دارای دریافت کافی ویتامین K هستند، این تداخل اهمیت کمتری دارد. در بیماران دارای رژیم گیاهخواری مصرف کنندگان غذاهای حاوی گیاهان، عوارض جانبی یا تغییر در INR (نسبت نرمال بین المللی) می تواند رخ دهد. شیرسویا، غذاهای سرخ شده ی نیمه سوخته، Sushi، Char (پنیر ژاپنی) و غذاهای حاوی جلبک دریایی نیز ممکن است اثر وارفارین را کاهش دهد. عصاره Cranberry در مقابل می تواند باعث افزایش معنا داری در INR و اثرات ضدانعقادی وارفارین را تقویت کند.

الکل:

اگرچه الکل غذا نیست، اما تداخل آن با دارو متعدد و مهم است. بسیاری از داروهای آرامبخش (سداتیو) با مصرف الکل تداخل ایجاد میکنند. برخی از این داروها شامل بنزودیازپین، ضدافسردگی ها، باریتورات، اوبیوئیدها، آنتی هیستامین، شل کننده های عضلانی، آنتی سایکوزها و ضد تشنج ها هستند. وقتی این دارو ها همزمان با مصرف الکل استفاده شوند، بیماران در خطر افزایش آتاکسی، خواب آلودگی، دپرسیون تنفسی و اختلالات حرکتی که می توانند منجر به کاهش هوشیاری، تصادف، صدمه بدنی شود.

مصرف مقادیر بالای استامینوفن با افزایش مصرف منظم الکل ، باعث افزایش احتمال مسمومیت کبدی می شود. به بیماران توصیه می شود از مصرف بیش از ۴ گرم در طول ۲۴ ساعت استامینوفن ، پرهیز کنند و اگر سه بار یا بیشتر در طول روز به صورت منظم الکل مصرف می کنند، با پزشک مشورت کنند. در این موارد یک واکنش دی سولفیرام (گرفتگی صورت ، استفراغ ، تاکی کاردی) می تواند اتفاق افتد . این واکنش در مصرف الکل با دارو هایی از قبیل مترونیدازول، سولفونیل اوره یا ایزونیاژید نیز می تواند اتفاق بیفتد.

تداخلات مهم دیگر:

لووتیروکسین نباید با غذاهای گواتروژنیک مصرف شود. دریافت بالای سدیم باعث کاهش سطح داروی لیتیم می شود. دریافت پائین سدیم می تواند سطح لیتیم را افزایش دهد، بنابراین تنظیم مصرف سدیم در زمان مصرف لیتیم اهمیت دارد. به همین علت در بیماران دارای فشار خون بالا و اختلالات قلبی پرهیز از سدیم توصیه می شود زیرا مقادیر بالای سدیم می تواند علائم این دو بیماری را وخیم تر کند. کولشیسین و مت فورمین جذب B12 را کاهش می دهد که در بیماران دچار کم خونی حائز اهمیت است.

فنوباربیتال و کورتیکواستروئیدها جذب کلسیم را کاهش می دهند. در نتیجه در درمان دراز مدت با کورتن ها، میبایست از مکمل های غنی از کلسیم و نیز داروهای پیشگیری کننده از پوکی استخوان و بیس فسفوناتها استفاده شود. همچنین بیماران دریافت کننده داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا داروهای ادرار آور نگهدارنده ی پتاسیم (اسپرونولاکتون یا تریامترن) میبایستی از مصرف غذاهای غنی از پتاسیم خودداری نمایند.

نتیجه :

با توجه به مواردی که در مورد تداخلات، گفته شد، به نظر میرسد که مطمئن ترین راه برای جلوگیری از تداخل دارو، به غیر از روش هایی که به روشنی شناخته شده است، استفاده از یک لیوان بزرگ آب در زمان مصرف دارو است.

غذاهای فرایند شده ممکن است تداخلات جدید را ایجاد کند. برای مثال آب انارتوانایی مهار کنندگی CYP3A4 را مانند گریپ فروت را داراست. اگر چه هیچ تداخل دارویی با آن تا کنون گزارش نشده است. ولی این عصاره توانایی تداخل بالقوه را دارد. برای همین داروسازبایستی هنگام تجویز دارو برای بیمار، به تداخل دارو و غذا اهمیت بیشتری دهد. در مواردی که غذاها یا آشامیدنی خاص که بر درمان تاثیر بگذارد، وجود داشته باشد، داروساز باید ارتباط بالینی آنرا به صورت مناسب به بیمار توضیح و توصیه کند. بسیاری از داروها می توانند با الکل، گیاه درمانی و مکمل های غذایی تداخل کند. به همین علت مهم، داروساز می تواند رژیم غذایی بیمار را نیز بایستی توجه نماید و در صورت لزوم از مشاوره اضافی جهت تجویز دارو استفاده نماید.

References

1. Leibovich ER, Deamer RL, Sanserson LA. Food-drug interactions: careful drug selection and patient counseling can reduce the risk in older patients. *Geriatrics*. 2004;59:19-33.
2. Huang SM, Lesko LJ. Drug-drug, drug-dietary supplement, and drug-citrus fruit and other food interactions: what have we learned? *J Clin Pharmacol*. 2004;44:559-569.
3. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Lexi-Drugs – Comprehensive and specialty fields. Hudson, OH: Lexi-Comp, Inc; 2006.
4. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:373-378.
5. Wallace AW, Amsden GW. Is it really ok to take this with food? Old interactions with a new twist. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:437-443.
6. Liedholm H, Wahlin-Boll E, Melander A. Mechanisms and variations in the food effect on propranolol bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38:469-475.
7. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
8. Wonnemann M, Schug B, Schmucker K, Brendel E, et al. Significant food interactions observed with a nifedipine modified-release formulation marketed in the European Union. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44:38-48.
9. Kaneko T, Ishigatsubo Y. Isoniazid and food interactions: fish, cheese, and wine. *Intern Med*. 2005;44:1120-1121.
10. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165:1095-1106.
11. Summers KM. Potential drug-food interactions with pomegranate juice. *Ann Pharmacotherapy*. 2006;40:1472-1473.

ترجمہ و تنظیم: ریحانہ نادی فر – کارشناس غذائی دفتر تحقیق و توسعه

معاونت غذا و دارو دانشگاه جندی شاپور اهواز