

مقدمه:

تداخلات دارویی زمانی ایجاد می شود که دارویی باعث تغییرات در اثر داروی دیگری در بدن گردد. تداخلات دارویی ممکن است از تغییرات فارماکینتیک و فارماکودینامیک و یا هر دو این تغییرات، در بدن ایجاد شوند. معمولاً تداخلات دارویی ایجاد شده خارج از محیط بدن (مانند رسوب داروها حین مخلوط کردن آن ها جهت تجویز وریدی) معمولاً با عنوان ناسازگاری های دارویی (Drug incompatibilities) و نه تداخلات دارویی طبقه بندی می شوند. اگر چه صدها تداخل دارویی به ثبت رسیده است ولی تنها برخی دارای اهمیت بالینی بوده و موارد منع مصرف همزمان یا تغییر دوز دارو را ایجاب می نماید. در بیمارانی که چندین دارو دریافت می دارند، احتمال ایجاد تداخلات دارویی با اهمیت، افزایش می یابد. میزان بروز تداخلات دارویی در افراد مسن، بالا می باشد چرا که این افراد معمولاً داروهای بسیاری دریافت می کنند و از سوی دیگر کلیرانس و پاکسازی دارو اغلب مشمول تغییرات وابسته به سن گردیده است.

تداخلات دارویی دارو — دارو

تداخلات فارماکینتیک

1. تداخلات بر اساس جذب گوارشی
2. تداخلات بر اساس انتشار و اتصال
3. تداخلات بر اساس کلیرانس متابولیک
4. تداخلات بر اساس عملکرد کلیوی

تداخلات فارماکودینامیک

1. تداخلات بر اساس اعمال ویا اثرات متضاد
2. تداخلات بر اساس اثر تجمعی

تداخلات فارماکوکینتیک

A. جذب گوارشی

داروها ممکن است تحت تاثیر عواملی که به داروها متصل می شوند (مانند رزین ها، آنتی اسیدها و غذاهای حاوی کلسیم)، یا عواملی که باعث افزایش یا کاهش تحرک دستگاه گوارش می گردند (به ترتیب مانند متوکلوپیرامید و داروهای آنتی موسکارینی) قرار بگیرد. همچنین بعضی از داروهایی که باعث تغییراتی در حامل گلیکوپروتئین P در دیواره روده ها می گردند، نیز بر میزان جذب گوارشی تاثیر گذار هستند. مصرف همزمان داروهای ضد اسید معده باعث کاهش جذب گوارش دیگوکسین، کتوکونازول، آنتی بیوتیک های کینولونی و تتراسیکلین ها می گردند. در مقابل به نظر می رسد، اریتروماکسین باعث افزایش فراهمی زیستی خوراکی دیگوکسین در بعضی از بیماران (احتمالاً به وسیله کاهش فلور باکتریایی روده ها که دیگوکسین را متابولیزه می نماید) می شود. ترکیبات موجود در آب گریپ فروت و بعضی از داروها، پروتئین ناقل گلیکوپروتئینی P در اپی تلیوم روده ها را مهار کرده و باعث افزایش جذب خالص داروهای می شود که از طریق این ناقل دفع می گردد. تجویز همزمان داروهای تنگ کننده عروق باعث آهسته شدن دوز جذب دارو از مکان های تزریق زیرجلدی می گردد (مانند بی حسی موضعی و اپی نفرین). هم چنین داروهای که اثرات تضعیف کننده بر قلب دارند (مانند بتابلوکرها) با کاهش پرفیوژن بافتی روند جذب دارو را کند می کند.

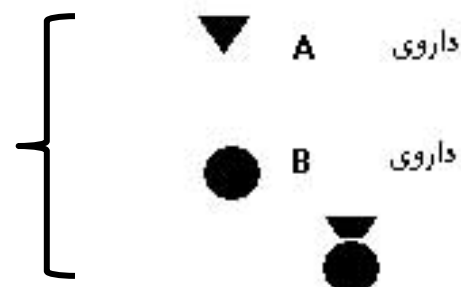


جذب یک دارو در صورتی کاهش می یابد که

با مولکول غذا، ترکیب شود

جذب داروی A از دیواره روده در صورتی کاهش می یابد

که با داروی B ترکیب شود



B. تداخلات بر اساس انتشار و اتصال

توزیع دارو ممکن است تحت تاثیر سایر داروهایی که دارای اثرات رقابتی بر جایگاه های اتصال پروتئین های پلاسما می باشد قرار گیرد. به طور مثال داروهای آنتی باکتریال سولفونامیدی، قادر به جدا کردن داروهایی چون متوتروکسات فنی توئین، سولفونیل اوره و وارفارین از جایگاه های اتصال آن روی آلبومین می باشد. توانایی کینیدین در افزایش غلظت خونی دیگوکسین که سابقا به جابجایی این دارو از جایگاه های اتصال نسبت داده می شد، احتمالا به دلیل کاهش کلیرانس دیگوکسین می باشد. یک دارو با ایجاد تغییراتی در محیط فیزیکی و در محیط توزیع داروی دیگر، باعث تغییر انتشار داروی دوم می شود. برای مثال داروهای دیورتیک با کاهش میزان کل آب بدن، باعث افزایش سطح آمینوگلیکوزیدها و لیتیم و احتمالا ایجاد سمیت های دارویی می گردند.

تداخل بین داروها در اتصال به پروتئین

مصرف دارو با اتصال پروتئینی به تنهایی

مولکولهای دارو که در خون به پروتئین متصل هستند نمی توانند وارد بافتهای بدن شوند بلکه فقط مولکولهای آزاد دارو می توانند فعال باشند



مصرف همزمان دو دارو در صورتیکه قدرت اتصال به پروتئین در داروی

دوم بیشتر باشد باعث کنار زده شدن داروی اول و فعال شدن آن می شود

C. تداخلات بر اساس کلیرانس متابولیک

این نوع تداخلات به خوبی به اثبات رسیده اند و از اهمیت بالای بالینی برخوردار می باشند. متابولیسم بسیاری از داروها در صورت تجویز همزمان با داروهایی که دارای اثرات القا کننده آنزیم های متابولیزه کننده کبدی (به ویژه ایزوزیم های سیتوکروم P450) می باشند، افزایش می یابد. مصرف طولانی مدت داروهایی چون باربیتوراتها، کاربامازپین، اتانول، فنی توئین یا ریفامپین، باعث افزایش فعالیت های آنزیم های متابولیزان کبدی می گردد. بر عکس داروهایی چون سایمیتیدین، دیسولفیرام، اریترومايسين، فورانو کومارین ها (مانند آب گریپ فروت)، کنتوکونازول، پروپوکسی فن، کینیدین، ریتوناویرو سولفونامیدها، با مهار آنزیم های متابولیزه کننده کبدی باعث آهسته شدن متابولیسم داروهای تجویز شده همزمان می گردند. CYP3A4 ایزوزیم غالب سیتوکروم P450 در کبد انسان می باشد که به ویژه از حساسیت بیشتری نسبت به داروهای مهار کننده فوق برخوردار است. داروهایی که باعث کاهش جریان خون کبدی می شوند (مانند پروپرانولول)، باعث کاهش کلیرانس داروهای می شود که در کبد

متابولیزه می گردند (به ویژه داروهایی چون مورفین و وراپامیل که سرعت تصفیه کبدی آن ها به سرعت جریان خون بستگی دارد).

یک شکل تغییر یافته این تداخل، توانایی برخی از داروها در افزودن ذخایر موارد درون زا به علت متابولیسم آن ها می باشد. رهایی این ذخایر ترکیبات درون زا در اثر بعضی از داروهای آگزوژن باعث ایجاد واکنش های غیر قابل پیش بینی می گردد. بهترین نمونه اثبات شده این نوع تداخل حساس شدن بیمارانی است که داروهای مهار کننده MAO به مصرف داروهای سمپاتومیمتیک دارای عمل مستقیم (مانند آمفتامین و فیل پروپانولامین،...) می باشد. چنین بیمارانی ممکن است در پاسخ به دوزهای معمولی داروهای سرماخوردگی، ضد احتقان و کم کننده اشتها، دچار واکنش شدید افزایش فشارخون گردند.

D. تداخلات بر اساس عملکرد کلیوی

ترشح کلیوی داروها از کلیه ممکن است تحت تاثیر داروهای کاهنده جریان خون کلیوی (مانند بتابلوکرها) یا مهار مکانیسم های خاص انتقال کلیوی (مانند اثر آسپرین بر ترشح اسید اوریک در توبول های پروگزیمال ناحیه S2) قرار بگیرد. داروهایی نیز که PH ادراری را تغییر داده و باعث ایجاد تغییراتی در وضعیت یونیزاسیون داروهایی که اسید یا باز ضعیف هستند، می شوند. قادرند میزان باز جذب توبولی داروها را تحت تاثیر قرار دهند.

تداخلات داروهای دینامیک**A. تداخلات بر اساس اعمال و یا اثرات متضاد**

آنتاگونیسم ساده ترین نوع تداخل دارویی است و اغلب قابل پیش بینی می باشد. به طور مثال اثرات اتساع دهنده برونش ها با واسطه داروهای محرک گیرنده های آدرژنیک β_2 که در افراد مبتلا به آسم تجویز می گردد. قابل انتظار خواهد بود اگر این دارو به بیماری به دلیل دیگر تجویز گردد، هم چنین تاثیر کاته کولامین ها بر

ضربان قلب (از طریق فعال کردن گیرنده های آدرنرژیک بتا) توسط داروهای مهار کننده استیل کولین استراز که از طریق استیل کولین عمل می کنند (به وسیله گیرنده ای موسکارینی) را خنثی می گردد. اثرات آنتاگونیستی به وسیله داروهای آگونیست-آنتاگونیست مخلوط (مانند پنتازوسین) یا آگونیست های نسبی (مانند پیندولول) به آسانی قابل پیش بینی نمی باشد ولی در زمانی که چنین داروهای به همراه آگونیست های خالص استفاده می شوند باید انتظار آن ها را داشت. به نظر نمی رسد از تداخلات آنتاگونیستی داروها، بر اساس واکنش های گیرنده ها، صورت پذیرد. برای مثال داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs)، تاثیر ضد فشار مهارکننده های ACE را از طریق کاهش دفع کلیوی سدیم، کم می کنند.

B. تداخلات بر اساس اثر تجمعی

تداخلات تجمعی، نتیجه جمع جبری اثرات دو دارو می باشد. این دو دارو ممکن است جهت اعمال اثرات خود روی یک گیرنده مشابه عمل کنند یا خیر. مصرف همزمان داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای با دیفن هیدرامین یا پرومتازین سبب تشدید اثرات شبه آتروپینی می گردد، چرا که همه این داروها دارای اثرات قابل توجه بلوک کنندگی گیرنده موسکارینی می باشد. ضد افسردگی های سه حلقه ای قادرند با ایجاد تداخل در سیستم های انتقال آمین باعث افزایش اثرات داروهای سمپاتومیمتیک گردند.

یکی از رایج ترین و مهم ترین تداخلات دارویی، اثرات مضاعف تضعیف کنندگی CNS ناشی از مصرف همزمان داروهای آرام بخش، خواب آور و اپیوئیدها (با هم یا حین مصرف اتانول) می باشد. در این موارد سیستم های متعدد گیرنده در مغز، دخیل می باشند. به طور مشابهی بیماران با فشار خون متوسط تا شدید که تحت درمان با یک داروی ضد فشار خون قرار دارند، در صورت مصرف دارویی دیگر با مکانیسم اثر متفاوت و دوز بالا، در خطر کاهش شدید فشار خون قرار می گیرند. این تداخل مبنای درمان قدم به قدم (Stepped-Care) در بیماران مبتلا به فشار خون می باشد. این روش اجازه می دهد تا از کمترین دوز و کمترین عوارض در درمان این بیماران بهره برده شود. اثرات تشدید کننده داروهای ضد انعقاد نیز باعث ایجاد عوارض خونریزی دهنده می گردد. در مورد وارفارین، خطر ایجاد چنین عوارضی در صورت مصرف همزمان آسپرین [(از طریق خواص ضد پلاکتی، کیندین (هیپوپروترومبینمی فزاینده)، داروهای ضد لخته (از طریق افزایش فعالیت پلاسمینوژن) و هورمون های تیروئیدی (از طریق افزایش کاتابولیسم فاکتورهای انعقادی)]، افزایش می یابد.

به نظر می رسد شیوه تداخلات فوق جمعی کمتر از اثرات ساده تجمعی باشد که بیش از این بحث گردید. اگر مجموع اثرات دو دارو با هم از جمع اثر دو دارو در مصرف به تنهایی بیشتر باشد، تداخل فوق جمعی یا سینرژیستی روی داده است. بهترین مثال اثر سینرژیستی، ترکیب آنتی بیوتیک هایی مثل سولفانامیدها و مهارکننده های اسید دی هیدروفولیک رودکتاز مانند تری متوپریم می باشد. هر گاه اثر یک دارو توسط داروی دیگری که خود فاقد چنین اثری است، افزایش یابد، آن را تقویت (Potentiation) می نامند. بهترین مثال این تداخلات، تداخل درمانی مهارکننده های بتا لاکتاماز (مانند کلاولنیک اسید) و پنی سیلین های حساس به بتا لاکتاماز می باشد.

محل براف از تداخلات دارویی مهم

داروهای ایجادکننده تداخل داروی تحت تأثیر	توضیح
الکل	افزایش تضعیف CNS، آرامش‌بخش، آتاکسی، افزایش خطر تصادفات
استامینوفن	افزایش تشکیل متابولیت‌های استامینوفن با اثرات توکسیک برکبد
آمینوگلیکوزیدها	افزایش اتوتوکسیسیته
آنتی‌اسیدها	دیورتیک‌های لوپ
آنتی‌بیوتیک‌ها	دیگوکسین، مکمل‌های آهن، فلوروکینولون‌ها، کتوکونازول کاهش جذب گوارشی به علت واکنش با داروی مربوط یا کاهش تراسیکلین، تیروکسین
آنتی‌هیستامین‌ها	استروژن‌ها از جمله قرص‌های ضدبارداری
(مهارکننده‌های H ₁)	آنتی‌موسکارینی‌ها، آرامش‌بخش‌ها
داروهای آنتی‌موسکارینی	کندشدن شروع اثر به علت تخلیه کندتر معده
باربیتورات‌ها به ویژه فنوباریتال	آزول‌ها، مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی
	سیکلوسپورین پروپرانولول، مهارکننده‌های پروتئاز، استروئیدها، وارفارین و بسیاری از داروهای متابولیزه شده در کبد
بنابالوکرها	پوشاندن و مخفی کردن علائم هیپوگلیسمی
پرازوسین	افزایش سنکوپ با اولین دوز
رژین‌های متصل شونده به اسیدهای صفراوی	کاهش جذب داروها تحت تأثیر
کاربامازین	سیکلوسپورین، داکسی‌سیکلین، استروژن، هالوپریدول، کاهش اثرات داروهای دیگر به علت القای آنزیمی
سایمتیدین	بنزودیازپین‌ها، لیدوکائین، فنی‌توئین، پروپرانولول، کینیدین
	تثفیلین وارفارین
دی‌سولفیرام، مترونیدازول، سفالوسپورین‌های ویژه	افزایش اثرات کسالت بار الکل به علت مهار آلدئید دهیدروژناز
اریترومایسین	کاربامازین، سیزاپراید، کینیدین، سیلدنافیل، تثفیلین
فورانونومارین‌ها (آب‌گریپ	آپرازولام، آترواستاتین، سیکلوسپورین، میدازولام، افزایش اثرات سایر داروها به علت مهار متابولیسم آنها
فروت	تریازولام

داروهای ایجادکننده تداخل	داروی تحت تأثیر	توضیح
کتونازول و سایر آزولها	بنزودیازپینها، سیزاپراید، سیکلوسپورین، فلوکستین، لوواستاتین، امپرازول، کینیدین، تولبوتامید، وارفارین	افزایش مسمومیت ناشی از مهار متابولیسم این داروها
مهارکنندههای MAO	رهاکنندههای کاته کولامینی (مانند آمفتامین، افدرین)	افزایش نورایی نفرین در انتهای اعصاب و رهاسازی آن در اثر داروهای تداخل کننده
داروهای ضدالتهاپی	تیرامین	بحران فشار خون
غیراستروئیدی (NSAIDs)	ضدانعقادها	افزایش احتمال خونریزی به علت کاهش تجمع پلاکتی
	مهارکنندههای ACE	کاهش تأثیرات ضدفشار خون داروهای مهارکننده ACE
	دیورتیکهای لوپ، تیازیدها	کاهش اثرات دیورتیک
فنی توئین	داکسی سیکلین، متادون، کینیدین، استروئیدها، وراپامیل	افزایش متابولیسم داروهای دیگر در اثر القای آنزیمی، کاهش تأثیرات سایر داروها
کینیدین	دیگوکسین	افزایش سطح خونی دیگوکسین به علت کاهش کلیرانس آن، ممکن است در جابجایی آن از مکانهای اتصال نقش داشته باشد.
ریفامپین	داروهای ضدقارچ آزول، کورتیکواستروئیدها، متادون، تتوفیلین، تولبوتامید	کاهش اثرات سایر داروهای ناشی از القای ایزوزیمهای سیتوکروم P450
ریتانوویر	بنزودیازپین، سیکلوسپورین، دیلیتازوم، درونابینول، مهارکننده HMG-COA ردوکتاز لیدوکائین، متاپرولول، سایر مهارکنندههای پروتئاز HIV، پروپوکسی فن، مهارکنندههای انتخابی بازجذب سروتونین	کاهش متابولیسم سایر داروها، افزایش اثرات احتمالی که ممکن است باعث مسمومیت دارویی گردد.
سالیسیلاتها	کورتیکواستروئیدها	افزایش عوارض و آسیبهای مخاط معده
	هپارین، وارفارین	افزایش حوادث خونریزی دهنده
	متوتروکسات	کاهش کلیرانس و افزایش عوارض متوتوکسات
	سولفین پیرازون	کاهش اثرات اوریکوزوریک (دفع اسید اوریک)
مهارکنندههای انتخابی بازجذب مهارکنندههای MAO، میریدین ضدافسردگی سه سروتونین (SSRI)	حلقه‌ای‌ها، St.johns wort	هیپرتانسیون سروتونینی، تاکیکاردی سفتی عضلانی، هیپرترمی تشنج
تیازیدها	دیژیتال	افزایش خطر مسمومیت با دیژیتالها چرا که تیازیدها باعث کاهش ذخایر پتاسیم در بدن می‌شوند.
	لیتیم	افزایش سطوح پلاسمایی لیتیم به علت کاهش کلیرانس لیتیم توسط تیازیدها
وارفارین	آمیودارون، سایمتیدین، دی سولفیرام، اریترومايسين فلوکونازول، لووستاتین، مترونیدازول	افزایش اثرات ضدانعقادی از طریق مهار متابولیسم وارفارین
	استروئیدهای آنابولیک، آسپرین، NSAID، کینیدین	افزایش اثرات ضدانعقادی توسط مکانیسمهای فارماکودینامیک تیروکسین
	باربیتوراتها، کاربامازپین، فنی توئین، دیفاتونین، ریفامپین	کاهش اثرات ضدانعقادی ناشی از افزایش کلیرانس وارفارین توسط القای ایزوزیم P450 کبدی
	St.johns wort	

تداخلات گیاهان دارویی و سایر داروها

به علت افزایش مصرف داروهای گیاهی، تداخلات بیشتری از این عوامل با داروهای خالص شده گزارش شده است. بسیاری از گیاهان موجود در جدول ذیل دارای اثرات شناخته شده ضد انعقادی می باشند. بسیاری از گیاهان و یا سبزی های دیگر چون ginger, horseradish, meadowsweet, onion, passiom, flower, turmeric, wild lettuce, arnica celery, chamomile, clove, feverfew, garlic, anise, capsicum اثرات ضد انعقادی و ضد پلاکتی می باشند.

جدول برخی از تداخلات گیاهان دارویی و سایر داروها

داروی گیاهی	دیگر داروها	تداخل
Dong quai	وارفارين	افزایش اثرات ضد انعقادی وارفارين، ایجاد خونریزی
سير جينک‌گو	ضد انعقادها، ضد پلاکت‌ها	افزایش خطر خونریزی
جين سنگ	ضد افسردگی	افزایش اثر ضد افسردگی، مانیا
کاوا	خواب آور - آرام بخش	تشدید خواب‌آلودگی و آرام‌بخشی
ریشه شیرین بیان	آلدوسترون، داروهای ضد فشار خون	افزایش احتباس نمک، بروز هیپرتانسیون
ما-هوانگ، دیگر ترکیبات اوزار	مقلدهای سمپاتیک	افدرین موجود در گیاه ما-هوانگ، اثر جمعی بر دیگر مقلدهای سمپاتیک دارد. هیپرتانسیون، سکت‌های مغزی
St. johns wort	ضد بارداری‌های خوراکی، سیکلوسپورین مهارکننده آنزیم پروتئاز HIV وارفارين	افزایش متابولیسم دارو و کاهش اثرات آنها
	ضد افسردگی‌ها	افزایش اثر داروهای ضد افسردگی؛ ایجاد سندرم سروتونین به وسیله مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین

تداخلات دارویی غذایی

شاید معمولترین سوالی که بیماران در مورد دارویشان، در کنار "چرا قیمت این دارو بسیار گران است؟" می‌پرسند این باشد، "این دارو باید با غذا یا بدون غذا مصرف شود؟" در بیشتر موارد، به محض مشاهده بسته بندی یا منبع اطلاعات دارو، داروساز در می‌یابد که بیشتر داروهای مورد سوال ممکن است بدون توجه به وعده‌های غذایی تجویز شوند. هرچند، برخی فراورده‌های غذایی با ویتامین‌ها و یا مواد معدنی غنی می‌شوند که می‌تواند با داروهای خاصی تداخل کند. بنابراین، سوال مناسبتر این است "از کدام غذاها با دارویم باید اجتناب کنم؟" به علاوه، بسیاری از بیماران ویتامین به مقدار زیاد و مکمل‌های با تداخلات دارویی شناخته شده مصرف می‌کنند، با وجود اینکه آنها اغلب از این تداخلات ناآگاهند. در ذیل مواد غذایی به صورت جداگانه طبقه بندی می‌شود و داروهای مورد تداخل تحت یک عنوان بحث می‌شوند. درحالیکه صدها تداخل دارو- ماده غذایی گزارش شده در نوشته‌های علمی وجود دارند، هدف اینجا تمرکز بر آنهایی است که معمولتر و از نظر بالینی قابل توجه هستند.

گریپ فروت

یکی از شناخته شده ترین تداخلات غذا- دارو عصاره گریپ فروت و مهار کننده های HMG-COA ردوکتاز، معمولتر به عنوان استاتین‌ها شناخته می‌شوند، است. عصاره گریپ فروت، در مقادیر زیاد (9850 سی سی یا بیشتر در روز)، می‌تواند آنزیم سیتوکروم P450 3A4 (CYP3A4) را مهار کند و سطوح خونی داروهایی که با این مسیر متابولیزه می‌شوند، از قبیل داروهای استاتین خاص را افزایش دهد.^{1,2} توجه کنید که این تداخل با عصاره گریپ فروت ایجاد می‌شود، نه کل خود میوه. به علاوه، تمام استاتین‌ها این تداخل را نشان نمی‌دهند: تنها آتورواستاتین (Lipitor)، سیمواستاتین (Zocor)، و لووستاتین (Mevacor) با ایزوفرم CYP3A4 متابولیزه می‌شوند. از این سه استاتین، آتورواستاتین، کمتر از همه با گریپ فروت تحت تاثیر قرار می‌گیرد. بنابراین استاتین‌های دیگر به نام روزوواستاتین، پروواستاتین، و فلوواستاتین ممکن است ممکن است برای بیمارانی که به صورت معمول مقادیر زیاد عصاره گریپ فروت مصرف می‌کنند جایگزین مورد قبولی باشد. در پس این تداخل توانایی برخی از ترکیبات عصاره گریپ فروت در مهار CYP3A4 در روده، بنابراین کاهش متابولیسم استاتین‌ها و افزایش فراهمی زیستی دارو است. بنابراین، هنگامیکه مقادیر زیادی از عصاره گریپ فروت در ترکیب با این داروها مصرف می‌شود، بیماران در افزایش خطر عوارض جانبی وابسته به استاتین، قابل توجه تر از همه، سمیت عضلانی هستند که ممکن است درد عضلانی، میوپاتی، یا رابدومیولیز را نشان دهد. در حالیکه استاتین‌ها بیشترین توجه همگانی را برای تداخلشان با عصاره گریپ فروت دریافت می‌کنند، داروهای دیگر همین تداخل را نشان می‌دهند. بلاک کننده های کانال کلسیم داروهای عمومی هستند که با عصاره گریپ فروت تداخل می‌کنند. تمام داروهای بلاک کننده کلسیم دی هیدروپیرویدینی، از قبیل آمیلودیپین (Norvasc)، نی فدیپین (procrdia) و نیکاردیپین (Cardene)، همینطور عامل غیر - دی هیدروپیرویدینی وراپامیل (Calan) با عصاره گریپ فروت تداخل

می کنند. آنتاگونیست کلسیم که بیش از همه با عصاره میوه تحت تاثیر قرار می گیرد Felodipine (plendil) است که به میزان 200٪ افزایش در سطح زیر منحنی (AUC) با تجویز همزمان را ثابت می کند. دپلتیازم (Cardizem) اگر چه یک سوبسترا برای متابولیسم CYP3A4 است، افزایش زیادی در غلظت های سرمی بواسطه مصرف عصاره گریپ فروت نشان نمی دهد.³ با این وجود داروسازان باید به بیماران هشدار دهند که از نوشیدن حجم های زیاد عصاره گریپ فروت همزمان با هر آنتاگونیست کلسیم اجتناب کنند. در غیر اینصورت، بیماران ممکن است در افزایش خطر این قبیل عوارض جانبی مثل افت فشار خون ارتواستاتیک باشند. مهارکننده های فسفودی استراز، سیلدنافیل (ویاگرا)، واردنافیل (لویترا)، و تادالافیل (Cialis) که برای نقص عملکرد جنسی بکار می روند نیز می توانند سطوح خونی را با کاربرد همزمان عصاره گریپ فروت افزایش دهند، اما این تداخل غیر قابل پیش بینی است. در حالیکه اثرات بالینی این تداخل نسبت به دیگر رده های دارویی کمتر شناخته می شوند، بیماران ممکن است مختصراً خطر بالاتری از واکنش های جانبی از قبیل پریایسم، افت فشارخون، و اختلالات بالینی را داشته باشند. ضد بارداریهای خوراکی حاوی استروژن نیز با عصاره گریپ فروت تحت تاثیر قرار می گیرند، سطوح سرمی آنها تنها به میزان متوسطی هنگام مصرف همزمان عصاره گریپ فروت افزایش می یابد. ضد افسردگی های سه حلقه ای با عصاره گریپ فروت تحت تاثیر قرار می گیرند زیرا آنها نیز سوبستراهایی برای CYP3A4 هستند، کلومیپرامین (آنافرانیل) مستدل ترین دارو از این رده است که مورد تداخل در نظر گرفته می شود. دیازپام، تمازپام، و میدازولام عوامل مورد تداخل از رده بنزودیازپین هستند که افزایش غلظت و اثرات دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی با عصاره گریپ فروت دارند. هرچند، دیگر بنزودیازپین ها (به عنوان مثال، لورازپام، اکزازپام) بنظر نمی رسد که تحت تاثیر قرار بگیرند. عصاره گریپ فروت اثرات سیستمیک خوراکی بودزونید (Entocort) را دو برابر می کند، که خطر اثرات شایع قبلی گلوکوکورتیکوئید را افزایش می دهد. سطوح بوسپیرون و سطوح کاربامازپین با تجویز همزمان عصاره گریپ فروت افزایش می یابند. اگر چه سطوح زیپرازیدون می تواند با مصرف همزمان عصاره گریپ فروت بالا رود دیگر ضد سایکوزهای atypical بنظر نمی رسد که تحت تاثیر قرار گیرند. توجه به این نکته که تجویز همزمان عصاره گریپ فروت با داروی ضد آریتمی آمیودارون می تواند مشکل ساز باشد مهم است AUC. آمیودارون به میزان 50٪ در 11 نفر افزایش یافت هنگامیکه با عصاره گریپ فروت (سه لیوان ml300 در روز تجویز آمیودارون) داده شد 4. هرچند آمیودارون یک متابولیت فعال دارد که آن نیز توسط عصاره گریپ فروت مهار می شود که پیش بینی اثر بالینی خالص تداخل را سخت می کند. تداخل بالقوه قابل توجه دیگر گریپ فروت با سرکوب گر ایمنی تاکرولیموس (prograf) است. این دارو اغلب به دنبال پیوند عضو مصرف می شود. بواسطه توانایی عصاره گریپ فروت در مهار متابولیسم تاکرولیموس، سازنده اجتناب از کاربرد عصاره گریپ فروت در طی درمان را توصیه می کند.

کافئین

نه تنها غذاها متابولیسم داروها را تحت تاثیر قرار می دهند بلکه در برخی موارد داروها تداخل می کنند و متابولیسم افزودنیهای غذایی از قبیل کافئین را تغییر می دهند. در حالیکه در نظر گرفتن کافئین به عنوان دارو به جای یک افزودنی غذایی فی نفسه مناسب است، برخی بیماران ممکن است از این واقعیت که محتوای بالای کافئین در قهوه، چای، نوشابه های غیر الکلی، و دیگر غذاها و نوشیدنیهای "انرژی زا" یافت می شود، چشم پوشی کنند. بسیاری از داروهای معمول با متابولیسم کافئین تداخل می کنند که منجر به افزایش سطوح کافئین در خون می گردند. مصرف نوشیدنیهای کافئینه در آخر شب در ترکیب با این داروها ممکن است منجر به بی خوابی شبانه شود. به علاوه، این مسئله ممکن است اثر دیورتیک کافئین را بالا ببرد. سیپروفلوکساسین متابولیسم کافئین را مهار می کند، منجر به افزایش اثرات کافئین می گردد. فلوروکینولون های دیگر به نظر نمی رسد که متابولیسم کافئین را تحت تاثیر قرار دهند و بنابراین ممکن است به عنوان جانشین برای بیمارانی که مقادیر زیادی کافئین در طول روز مصرف می کنند باشند. سایمتیدین نیز سطوح کافئین را افزایش می دهد، بنابراین یک آنتاگونیست H متفاوت (به عنوان مثال رانی تیدین، فاموتیدین) باید در مصرف کنندگان کافئین تجویز شود. ضد بارداریهای خوراکی و پردنیزولون نیز سطوح کافئین را بواسطه مهار متابولیسم کافئین افزایش می دهند. بالعکس، کافئین متابولیسم تتوفیلین را مهار می کند که در یک ساختمان شیمیایی مشابه با کافئین شریک است و می تواند غلظت های تتوفیلین را افزایش دهد. دارو سازان باید به بیمارانی که تتوفیلین مصرف می کنند هشدار دهند که نوشیدنیهای حاوی کافئین ممکن است بیماران را به اثرات جانبی وابسته به تتوفیلین، از قبیل عصبانیت، بی خوابی و آریتمی قلبی مستعد کنند.

فراورده های لبنی/کلسیم

برخلاف کافئین و عصاره گریپ فروت، کاربرد فراورده های لبنی حاوی کلسیم ممکن است یک تداخل شیمیایی ایجاد کند، نه یک تداخل متابولیکی. کلسیم با دارو شلات تشکیل می دهد و ممکن است جذب آنرا کاهش دهد. بیشتر داروسازان با تداخلات آنتی اسید معمولی و فراورده لبنی آشنا هستند. هرچند، تعداد بیشتری از غذاها با کلسیم غنی می شوند. عصاره پرتقال، نان و دیگر غذاهای غنی شده با کلسیم می توانند منجر به نوع مشابه تداخلات دیده شده با آنتی اسیدهای حاوی کلسیم و فراورده های لبنی شوند. فلوروکینولونها (به عنوان مثال سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین) ممکن است هنگامیکه همزمان با فراورده های لبنی یا مکمل کلسیم مصرف شوند بی اثر شوند. بیشتر سازندگان به حداقل رساندن این تداخل را با تجویز یک کینولون خوراکی حداقل دو ساعت قبل یا شش ساعت پس از دوز

یک مکمل کلسیم خوراکی یا غذای غنی از کلسیم پیشنهاد می کنند. بیماران باید در مورد کاهش اثرات درمانی کینولون خوراکی مانیتور شوند اگر با مکمل های خوراکی کلسیم تجویز شود. تتراسایکلین ها نیز با تجویز همزمان کلسیم ویا فراورده های لبنی با کلسیم بالا تداخل می کنند. بیوفسفوناتها (آلندرونات، رزی درونات، و ایبان درونات) فراهمی زیستی پایینی دارند و هنگامیکه با هر نوع غذا یا آشامیدنی غیر از آب مصرف شوند داروی کمی جذب می شود، این مسئله بخصوص با فراورده های لبنی مشکل ساز است. سطوح سفوروکسیم ، یک آنتی بیوتیک سفالوسپورین هنگامیکه با فراورده های لبنی مصرف می شود، کاهش می یابد. سفالوسپورین های دیگر بنظر نمی رسد که تحت تاثیر قرار بگیرند. به علاوه سطوح متوترکسات با مصرف غذاهای غنی از شیر کاهش می یابد. به صورت یک قانون عمومی تجویز فراورده های لبنی و یا مکمل های کلسیم باید از داروی مورد تداخل به اندازه حداقل دو تا چهار ساعت فاصله داشته باشد.

غذاهای غنی از پروتئین

غذاهای غنی از پروتئین می توانند با داروها تداخل کنند یا جذب داروهای مختلفی را تقویت کنند. مصرف یک وعده غذایی با پروتئین بالا و مصرف پروپرانولول به صورت همزمان می تواند فراهمی زیستی بتا بلاکر را افزایش دهد. هنگامیکه پروپرانولول با غذاهای غنی از پروتئین داده می شود افزایش متوسطی در فراهمی زیستی به میزان 53٪ گزارش شد. تجویز همزمان پروتئین و پروپرانولول ممکن است عوارض جانبی از قبیل برادی کاردی، هیپوتانسیون، و بواسطه غیر انتخابی بودن برای گیرنده های بتا انقباض برونش را افزایش دهد. رژیم های غذایی با پروتئین بالا می تواند غلظت و اثر بخشی کاربی دوپا/ لوودوپا و تتوفیلین را کاهش دهد که منجر به سطوح دوز در حالی کمتر و تشدید بیماریها شود.

وعده های غذایی غنی از چربی

فارماکوکینتیک بسیاری داروها توسط غذاهای چرب تغییر کرده اند. بیشتر مونوگراف های دارو ذکر می کنند که غلظت حداکثر کاهش می یابد، اما جذب کل یکسان باقی می ماند. بواسطه کثرت این داروها و تنوع مشاهده شده، آنها در این مقاله مورد بحث قرار نمی گیرند. فارماکوکینتیک برخی داروها براساس محتوای چربی وعده های غذایی تغییر کرده اند. به عنوان مثال گریزئوفولون هنگامیکه با غذا بخصوص یک وعده غذایی با چربی بالا مصرف می شود افزایش جذب قابل توجهی دارد. بنابراین گریزئوفولون توصیه می شود که با وعده غذایی چرب داده شود که از این تداخل سود برده شود. هرچند این عمل باید بر یک پایه منسجم انجام شود و فرمولوسيون های خاص طولانی اثر ممکن است با وعده های غذایی چرب افزایش "آزادسازی دوز" نشان دهند در حالیکه دیگر فرمولاسيون ها اینکار را نمی کنند.

فیبر

فیبر بسیار شبیه کلسیم با اتصال به داروها عمل می کند و منجر به کاهش غلظت ها می شود. به عنوان مثال بیماران مبتلا به دیابت که تلاش می کنند سطوح کلسترول خود را با خوردن بلغور جو دوسر پس از مصرف متفورمین کاهش دهند ممکن است کنترل دیابت خود را بدتر کنند. سطوح خونی متفورمین هنگامیکه با فیبر مصرف شود تغییر می کند. دیگوکسین و پنی سیلین نیز با این تداخل غذا- دارو تحت تاثیر قرار می گیرند. هرچند، آنتی بیوتیک های دیگر در دسته پنی سیلین بنظر نمی رسد که با مصرف فیبر رژیم غذایی تغییر کنند.

ویتامین C و عصاره میوه ها

به صورت فراینده بیشتر عصاره های میوه با ویتامین C و دیگر ویتامین ها غنی می شوند، اگر از قبل حاوی این ویتامین ها نباشند. جذب داروهای حاوی آمفتامین (به عنوان مثال Adderall) تغییر می کند، افزایش یا کاهش می یابد اگر با غذاهای اسیدی یا عصاره ها یا ویتامین C داده شود. حداکثر جذب آمفتامین در محیط قلیایی روده رخ می دهد. غذاها یا عصاره های اسیدی که به صورت همزمان با این داروها مصرف شوند ممکن است جذب گوارشی را مختل کنند. غذاهایی که ادرار را اسیدی می کنند ممکن است کلیرنس کلیوی آمفتامین را افزایش دهند و منجر به کاهش سطوح دارو شوند. به علاوه سطوح فکسوفنادین هنگامیکه با عصاره های میوه مصرف می شود کاهش می یابد. دیگر آنتی هیستامین های نسل دوم از قبیل ستیریزین و لوراتادین ممکن است تحت تاثیر قرار گیرند اما نه به میزان مشابه با فکسوفنادین. یکی از بزرگترین جمعیت هایی که این داروها را مصرف می کنند- کودکان (برای اختلال بیش فعالی با نقص توجه)- باید از این داروها با عصاره سیب یا پرتقال در صبح اجتناب کنند.

غذاهای حاوی تیرامین

تیرامین یک ماده شیمیایی است که در غذاها و نوشیدنیهایی از قبیل پنیر و شراب قرمز یافت می شود. این ترکیب یک تداخل مهم با مهار کننده های مونوآمینواکسیداز (MAOIs) دارد. این داروها اغلب مصرف نمی شوند اما گاه گاهی جهت درمان افسردگی مصرف می شوند و به صورت فزاینده ای برای درمان بیماری پارکینسون عمومی می شوند. Linezolid یک آنتی بیوتیک اکسازولیدون جدیدتر تا حدودی خصوصیات MAOIs دارد، بنابراین خصوصیات و پتانسیل برای این تداخل

نشان می دهد. بنابراین، Linezolid باید در بیمارانی که مهار کننده های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) را مصرف می کنند با احتیاط بکار رود. بالاخره ایزونیازید یک عامل اصلی در درمان سل نیز اثرات MAOIs را نشان می دهد و نباید با غذاهای حاوی تیرامین مصرف شود.

وارفارین

غلظت با وارفارین در تمام شرایط کلیدی است. شناخته شده ترین تداخل غذا-دارو مرتبط با وارفارین با "سبزیجات سبز برگ دار" بواسطه محتوای غنی ویتامین K آنها رخ می دهد. وارفارین با مکانیسم عملش با سنتز فاکتورهای انعقادی مشتق از ویتامین K تداخل می کند. افزایش جذب ویتامین K به فاکتورهای انعقادی بیشتر منجر خواهد شد که اثر بخشی وارفارین را کاهش می دهد. برخی مردم به غلط اعتقاد دارند که دریافت کنندگان وارفارین نمی توانند هیچ گونه سبزیجات برگ دار بخورند. هرچند اگر بیماران مداوم روی دریافت ویتامین K باقی بمانند و دارویشان را همانطور که راهنمایی شده مصرف کنند تداخل مهم نیست. با این وجود هنگامیکه بیماران گیاه خوار شوند یا از این غذاها پس از مصرف منظم کاملاً اجتناب کنند، عوارض جانبی یا تغییرات در INR (نسبت نرمال بین المللی) رخ می دهد. شیر سویا، غذاهای گریل شده نیم سوخته، و Sushi (یک نوع غذای ژاپنی) حاوی جلبک دریایی نیز ممکن است اثر وارفارین را کاهش دهند. در مقابل عصاره Cranberry می تواند به میزان قابل توجهی INR را افزایش دهد و اثرات ضد انعقادی وارفارین را تقویت کند.

الکل

در حالیکه به خودی خود یک غذا نیست، تداخلات دارویی با الکل متعدد و مهم هستند. فهرست از داروهایی که هنگامیکه با الکل بکار می روند خصوصیات ساداتیو دارند تقریباً بی شمار است. برخی مثال ها بنزودیازپین ها، ضد افسردگیها، باربیتورات ها، آنتی هیستامین ها، اوپیوئیدها، شل کننده های عضلانی، ضد سایکوزها و ضد تشنج ها هستند. هنگامیکه این داروها به صورت همزمان با الکل داده می شوند بیماران در خطر افزایش آتاکسی، خواب آلودگی، دپرسیون تنفسی، و اختلال حرکتی هستند که می تواند منجر به افتادن، تصادف و صدمه بدنی شود. مصرف بسیار زیاد استامینوفن با مصرف منظم الکل خطر سمیت کبدی را افزایش می دهد. به بیماران باید توصیه شود که از 4 گرم استامینوفن در 24 ساعت تجاوز نکنند و اگر آنها سه بار یا بیشتر در روز به صورت منظم الکل می نوشند با پزشکشان مشورت کنند. یک واکنش دی سولفیرام (گرگرفتگی صورت، استفراغ، تکی کاردی) می تواند اتفاق افتد اگر الکل با داروهایی از قبیل مترونیدازول، سولفونیل اوره، یا ایزونیازید مصرف شود.

تداخلات مهم دیگر

لووتیروکسین نباید با غذاهایی که ممکن است ایجاد گواتر کنند، مصرف شود. مصرف بالای سدیم می تواند سطوح دارویی لیتیم را کاهش دهد، و مصرف پایین سدیم می تواند سطوح لیتیم را افزایش دهد، بنابراین پیوستگی و تعادل مهم است. به علاوه بیماران با فشار خون بالا و افراد با نارسایی قلبی باید تا حد ممکن از سدیم اجتناب کنند چرا که این عامل می تواند علائم هر دو بیماری را تشدید کند. کلشی سین و متفورمین جذب ویتامین B₁₂ را کاهش می دهند که ممکن است در بیماران با انواع خاصی از آنمی تاثیر داشته باشد. فنوباریتال و کورتیکواستروئیدها جذب کلسیم را کاهش می دهند. به عنوان یک نتیجه، بیماران روی درمان طولانی مدت کورتیکواستروئید باید سطوح بالایی از مکمل کلسیم همینطور بیوفسفوناتها را برای پیشگیری از پوکی استخوان داشته باشند. در نهایت، بیمارانی که یک مهار کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین یا دیورتیک نگهدارنده پتاسیم (به عنوان مثال، اسپیرنونلاکتون یا تریامترن) مصرف می کنند باید از مصرف بسیار زیاد پتاسیم اجتناب کنند، زیرا این داروها از قبل سطوح پتاسیم در بدن را افزایش می دهند.