

อันตรกิริยาระหว่างส้มโอกับยา (ตอนที่ 1)

อาจารย์ ดร.ภญ.นิศารัตน์ ศิริวัฒน์เมธานนท์ และ

อาจารย์ ดร.ภก.ภาณุพงษ์ พงษ์ชีวิน

ภาควิชาเภสัชพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ในช่วงปีที่ผ่านมา มีข่าวแพร่หลายทางอินเทอร์เน็ตว่า การรับประทานส้มโอพร้อมกับยานั้น อาจทำให้ตีกันกับยาได้ และได้มีข้อห้าม ข้อควรระวัง ในการรับประทานส้มโอร่วมกับยาหลายชนิด เผยแพร่ออกมามากมาย ทำเอาหลายคนเกิดความสงสัย เกิดความไม่สบายใจที่จะรับประทานผลไม้ชนิดนี้ เนื่องจากไม่อยากจะเสี่ยงอันตรายและคิดว่ากันไว้ดีกว่ากันน่าจะดีกว่า การเกิดการตีกัน หรือ ภาษาทางเภสัช เรียกว่า การเกิดอันตรกิริยากันระหว่างยากับยา ยากับอาหาร หรือ ยากับผักผลไม้ (ซึ่งแน่นอน ไม่ใช่แค่ส้มโอ) มีเยอะแยะมากมาย ไม่ใช่เรื่องใหม่ และส่วนใหญ่ผลที่เกิดขึ้นนั้น มักจะไม่รุนแรง และไม่ทำให้เสียชีวิต อาหารที่กินทุกวัน ก็มีส่วนประกอบที่เกิดอันตรกิริยาได้ เพียงแต่เราไม่ได้ใส่ใจหรือสนใจเท่านั้นเอง

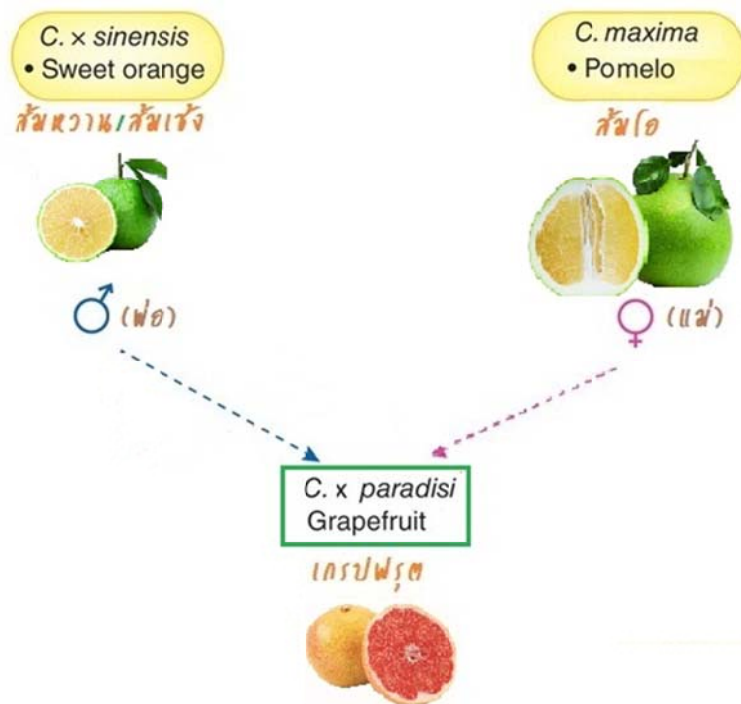


เนื่องจากว่า ส้มโอนั้น เป็นพืชสกุลเดียวกันกับเกรปฟรุ้ต ซึ่งเกรปฟรุ้ตนั้นเป็นที่รู้กันดีว่า สามารถเกิดอันตรกิริยากับยาได้หลายชนิด และมีการศึกษากันมาอย่างยาวนาน ก่อนอื่นคงต้องทำความเข้าใจเรื่องเกรปฟรุ้ต เสียก่อน เกรปฟรุ้ตเป็นผลไม้สกุลส้ม (*Citrus L.*) ของต่างประเทศ มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Citrus x paradisi* Macfad. อยู่ในวงศ์ Rutaceae ซึ่งติดอันดับพืชสกุลส้มที่มีการถกเถียงกันมากที่สุดถึงประวัติศาสตร์ของสายพันธุ์และที่มา เนื่องจากเกรปฟรุ้ตนั้นมีต้นกำเนิดในหมู่เกาะคาริบเบียน (Caribbean) ในขณะที่พืชสกุลส้มชนิดอื่นเกือบทั้งหมดนั้น มีต้นกำเนิดในแถบประเทศเอเชีย



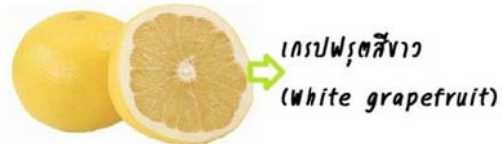
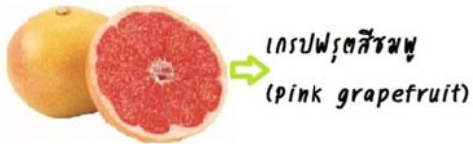
(world atlas from geology.com)

นักพฤกษศาสตร์ ได้ทำการตรวจสอบสายพันธุ์แล้วพบว่า เกรปฟรุตที่พบทางแถบคาริบเบียนนั้น เป็นพืชลูกผสม ที่เกิดจากการผสมข้ามสายพันธุ์ระหว่างส้มโอของมาเลเซีย ซึ่งกับต้นแชดลอค (Shaddock) ได้นำพันธุ์มากับเรือเดินสมุทร East India ในปี ค.ศ. 1686 กับ ส้มชนิดหนึ่งในกลุ่มส้มเขียว (Sweet orange group หรือ *Citrus x sinensis*)



ส้มโอ มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Citrus maxima* (Burm.) Merr. มีชื่อภาษาอังกฤษว่า Pomelo หรือ Pummelo หรือ Shaddock อยู่ในวงศ์ Rutaceae ซึ่งเป็นวงศ์เดียวกับเกรปฟรุต และแน่นอนว่าวงศ์นี้ไม่ได้มีแค่ เกรปฟรุต กับ ส้มโอ เท่านั้น ยังมี มะกรูด มะนาว และส้มชนิดอื่นๆอีกมากกว่า 200 ชนิด ยกตัวอย่างที่เราพบกันบ่อยๆ ได้แก่

CITRUS FAMILY : พืชตระกูลเดียวกันกับส้มโอและเกรปฟรุ๊ต



และอื่นๆ ที่มีทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ จึงไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้ เนื่องจากมีหลายชนิดและหลายสายพันธุ์มาก

เมื่อเรามาดูลักษณะทางกายภาพ จะพบว่า เกรปฟรุ๊ตมีรสเปรี้ยว และลูกเล็กกว่าส้มโอ ส่วนลำต้นจะเหมือนกับต้นส้มทั่วไป ใบมีกลิ่นหอม ดอกเป็นดอกช่อสีขาว มีหลายสายพันธุ์ย่อย ทั้งที่มีเนื้อสีแดงอมชมพู หรือ เนื้อสีขาว เปลือกเกรปฟรุ๊ตนั้นมักจะมีสีเหลืองและหนา การปอกหรือลอกเปลือกออกด้วยมือจะ

ทำได้ยาก เกรปฟรุตมีสารสำคัญได้แก่ Flavonoids (Tangeretin, Quercetin, Diosmin, Naringin, Naringenin, and Kaempferol) และ Fluranocoumarins (Bergamottin) และยังมีวิตามินซี ที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ที่ส่งผลดีต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และชะล้างสารพิษได้ กลิ่นน้ำมันหอมระเหยที่สดชื่นของผลไม้สกุลส้มรวมถึงเกรปฟรุต ทำให้ผู้ใช้รู้สึกผ่อนคลายได้เป็นอย่างดี และ ได้ถูกนำมาแต่งกลิ่นให้กับเครื่องสำอาง หรือผสมในน้ำหอมยี่ห้อต่างๆ มากมาย

ขอเล่าหนึ่งเกี่ยวกับการรับประทานเกรปฟรุตนะคะ ชาวยุโรป (โดยเฉพาะผู้สูงอายุ) นิยมรับประทานเนื้อเกรปฟรุตหลังตื่นนอนตอนเช้าเป็นอย่างแรก ก่อนที่จะตามด้วยซีเรียล (ซีฟูฟ) หรือขนมปังปัง การรับประทานเกรปฟรุตนั้น จะใช้วิธีผ่าตามขวางทั้งเปลือกโรยน้ำตาลเพื่อกลปรสเปรี้ยวแล้วใช้ช้อนตักกิน ซึ่งการรับประทานแบบนี้ยังไม่เป็นที่นิยมในหมู่คนไทย เนื่องจากเรามีส้มอื่นๆ ที่มีรสชาติที่ดีกว่าและการลอกเปลือกทำได้ง่ายกว่า ดังนั้นเกรปฟรุตจึงยังไม่ค่อยเป็นที่นิยมในหมู่คนไทย เมื่อเทียบกับส้มชนิดอื่นๆ

สารเบอร์กามอททิน (Bergamottin) ซึ่งเป็นสารประกอบฟิวแรโนคูมาริน (Fluranocoumarins) ที่มีปริมาณมากในเกรปฟรุตนั้นถูกพบว่าเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดอันตรกิริยากับยาต่างๆ สารนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cytochrome P450 ในร่างกายมนุษย์ ซึ่งพบว่าเมื่อรับประทานยาบางชนิด เช่น Nifedipine หรือ Felodipine (ยาลดความดันโลหิต) พร้อมกับน้ำเกรปฟรุต จะมีการเพิ่มของปริมาณยาในกระแสเลือดมากกว่าเดิม 2-3 เท่า เนื่องจากการกำจัดยาถูกยับยั้ง ยาที่มีอันตรกิริยากับเกรปฟรุตมีมากมาย โดยเฉพาะยาในกลุ่ม ลดความดันโลหิต ลดไขมันหรือลดคอเรสเตอรอล ยาแก้แพ้บางชนิด ซึ่งรายละเอียดการเกิดอันตรกิริยาของยาแต่ละตัวก็อาจจะคล้ายกันหรือแตกต่างกันไป

มีการตั้งสมมติฐานว่าหากเกรปฟรุตสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาได้ ผลไม้ในสกุลนี้ ซึ่งไม่ใช่แค่ส้มโอ ก็น่าจะเกิดได้เช่นเดียวกัน บางคนอาจจะสงสัยว่า แล้วทำไมเราถึงเพิ่งเพิ่งไปที่ส้มโอเพียงอย่างเดียวแล้ว มะกรูด มะนาว หรือส้มชนิดอื่นๆ ไม่น่าสนใจหรือ คำถามนี้ยังคงรอคำตอบที่ชัดเจนจากนักวิจัยอยู่นะคะ แต่เนื่องจากว่าส้มโอและเกรปฟรุต มีลักษณะใกล้เคียงกันมากที่สุด โดยเฉพาะรูปร่างและเนื้อใน ซึ่งมีสีขาวหรือสีชมพูคล้ายๆกัน นักวิจัยบางกลุ่มก็ได้พยายามสกัดหาสารในเกรปฟรุต ออกมา(ซึ่งมีหลายตัวมาก) และทำการทดสอบว่าสารใดทำให้เกิดอันตรกิริยากับยา และเมื่อทราบชื่อสารนั้นๆ ก็จะได้ตรวจสอบดูว่าพืชอื่นๆมีสารเหล่านี้มากน้อยเพียงใดและจะส่งผลต่อระดับยาที่เรารับประทานเข้าไปอย่างไร

งานวิจัยที่เกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างส้มโอกับยา ยังมีน้อย แต่ก็พอมีให้เห็นบ้าง อย่างเช่น ทีมวิจัยของ Guo LQ. *et al* (2007) ได้ทดสอบและเปรียบเทียบผลที่เกิดจากอันตรกิริยาระหว่าง Felodipine (ยาลดความดันโลหิต) กับเกรปฟรุต และอันตรกิริยาระหว่าง Felodipine กับส้มโอ พบว่า ทั้ง เกรปฟรุตและส้มโอ มีสารกลุ่ม Fluranocoumarins ที่สามารถยับยั้ง Cytochrome P450 (กลุ่ม CYP 3A4) ในร่างกายมนุษย์ ได้เหมือนกัน แต่เกรปฟรุตมีสาร Fluranocoumarins ในปริมาณที่มากกว่าที่มีในส้มโอ (โดยเฉลี่ยประมาณ 2 เท่า) จึงส่งผลต่อระดับยาในเลือดได้มากกว่า

มีการทดลองในชายไทยสุขภาพดี 14 คน โดยให้รับประทานส้มโอ (พันธุ์ทองดี) ในปริมาณ 250 กรัม เป็นเวลา 1 ชั่วโมงก่อนที่จะให้ยา Cyclosporin (ยากดภูมิคุ้มกันของร่างกายหลังปลูกถ่ายอวัยวะ) และเมื่อทานยาแล้ว รับประทานส้มโอ (ในปริมาณเดิม) อีกครั้งหลังได้รับยาไปแล้ว 10 นาที แล้วทำการเจาะ

เลือดเพื่อตรวจวัดระดับยาเมื่อครบ 24 ชั่วโมง การทดลองนี้พบว่า สัมโอในปริมาณดังกล่าว สามารถเพิ่มระดับยา Cyclosporin ในเลือดได้ประมาณ 30% แต่การศึกษาี้ ยังไม่ได้ข้อสรุปเกี่ยวกับคำแนะนำในการปรับขนาดยา หรือข้อแนะนำในการรับประทานสัมโอว่า ควรรับประทานห่างจากยาเป็นระยะเวลาเท่าไร เนื่องจากการศึกษาี้ยังมีข้อจำกัดเกี่ยวกับข้อมูลที่ได้และการวิเคราะห์สารเคมีในสัมโอ

มีข้อมูลมากมายที่เกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างเกรปฟรุ้ตกับยาหลายชนิด ซึ่งท่านอาจนำข้อมูลมาปรับใช้ได้ เมื่อต้องรับประทานสัมโอพร้อมกับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัน แต่อย่าลืมน่าสารสำคัญที่ทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่พบในสัมโอนั้นมีน้อยกว่าที่มีในเกรปฟรุ้ต การเกิดอันตรกิริยาก็น่าจะน้อยลงด้วย หรือบางครั้งอาจไม่ส่งผลต่อระดับยาในเลือดเลยก็ได้ งานวิจัยบางงานอาจให้ข้อมูลซึ่งเราต้องมาแปลผลหรือปรับใช้เอง แต่มีหลายงานวิจัยบางงานที่ให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวมาด้วย ซึ่งอันนี้เป็นประโยชน์อย่างมาก

ตัวอย่างการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างน้ำเกรปฟรุ้ตกับยาลดไขมันในเลือด ที่มีการให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวมาด้วย การศึกษาี้พบว่าน้ำเกรปฟรุ้ตที่รับประทานร่วมกับยานั้น สามารถเพิ่มระดับยาในกระแสเลือดได้ โดยเฉพาะยาลดไขมันรุ่นเก่า ซึ่งได้รวบรวมไว้ในตารางข้างล่าง ดังต่อไปนี้

ยาที่ทดสอบ	วิธีการทดสอบ	ผลการทดสอบ	คำแนะนำในการใช้ยา
Simvastatin	ดื่มน้ำเกรปฟรุ้ต 1 แก้ว (200 มล.) 3 ครั้งต่อวัน แล้วเริ่มยา Simvastatin ในวันที่ 3 ร่วมกับน้ำเกรปฟรุ้ต	ระดับยา Simvastatin ในเลือดเพิ่มขึ้นสูง ภายใน 24 ชม.แรก และลดลงเรื่อยๆ ภายใน 3 วัน และหลัง 7 วัน ไม่ส่งผลใดๆ ต่อระดับยาในเลือด	-ควรหลีกเลี่ยงการดื่มน้ำเกรปฟรุ้ตร่วมกับยานี้ หรือ -หากต้องการดื่มน้ำเกรปฟรุ้ต ให้ลดปริมาณยา Simvastatin ลงประมาณครึ่งหนึ่ง -อันตรกิริยากับยานี้จะไม่เกิดหากหยุดดื่มน้ำเกรปฟรุ้ตไปแล้วอย่างน้อย 3 วัน
Atorvastatin	ดื่มน้ำเกรปฟรุ้ต 1 แก้ว (200-250 มล.) 3 ครั้งต่อวันแล้วเริ่มยา Atorvastatin ในวันที่ 3 ร่วมกับน้ำเกรปฟรุ้ต	ระดับยา Atorvastatin ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นภายใน 48 ชม.แรก	-ควรลดระดับยา Atorvastatin ลงประมาณครึ่งหนึ่งหากใช้ยาร่วมกับน้ำเกรปฟรุ้ตในลักษณะนี้
Provastatin	ดื่มน้ำเกรปฟรุ้ต 1 แก้ว (200-250 มล.) 3 ครั้งต่อวัน แล้วเริ่มยา Provastatin ในวันที่ 3 ร่วมกับน้ำเกรปฟรุ้ต	น้ำเกรปฟรุ้ตไม่มีผลต่อระดับยา Provastatin ที่ระยะเวลา 0-48 ชม.	-สามารถใช้น้ำนี้ได้ เมื่อต้องรับประทานร่วมกับเกรปฟรุ้ต

ยาที่ทดสอบ	วิธีการทดสอบ	ผลการทดสอบ	คำแนะนำในการใช้ยา
Lovastatin	ดื่มน้ำเกรปฟรุต 1 แก้ว (250 มล.) วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน และรับประทานยา Lovastatin ห่างจากน้ำเกรปฟรุต 12 ชม.	น้ำเกรปฟรุตไม่มีผลต่อระดับยา Lovastatin ที่ระยะเวลา 0-24 ชม.	สามารถดื่มน้ำเกรปฟรุต 250 มล. ห่างจากยานี้ 12 ชม. ได้โดยแทบไม่มีผลต่อระดับยาในเลือด
Pitavastatin	ดื่มน้ำเกรปฟรุต 1 แก้ว (250 มล.) 3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 4 วัน ควคู้กับการทานยา Pitavastatin	ระดับยา Pitavastatin ในเลือดเปลี่ยนแปลงน้อยมาก (13%)	สามารถใช้ยา Pitavastatin ได้อย่างปลอดภัยร่วมกับน้ำเกรปฟรุตในปริมาณเดียวกันที่มีการทดลองนี้

จากตารางนี้ จะเห็นได้ว่า การใช้ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statins รุ่นใหม่ๆ เช่น Pravastatin หรือ Pitavastatin จะเกิดอันตรกิริยากับเกรปฟรุตได้น้อยกว่าการใช้ยา Simvastatin หรือ Atorvastatin (ซึ่งเป็นยา รุ่นเก่ากว่า) เพราะระดับยาในเลือดจะไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงหรือถูกรบกวนน้อยมาก ส่วนยา Lovastatin ก็สามารถรับประทานร่วมกับน้ำเกรปฟรุตได้ แต่ต้องรับประทานให้ห่างกันอย่างน้อย 1 ชม. หรือหากจำเป็นต้องใช้ยา Simvastatin หรือ Atorvastatin ร่วมกับการรับประทานเกรปฟรุตเป็นประจำ ก็ควรจะปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร

การทดสอบอันตรกิริยาระหว่างส้มโอกับยาดังกล่าวข้างต้นนี้ยังไม่มีรายงาน แต่เมื่อเราทราบแล้วว่า เกรปฟรุตและส้มโอมีสาร Fluranocoumarins ซึ่งส่งผลต่อระดับยา (บางตัว) ในเลือดได้ การรับประทาน ส้มโออย่างระมัดระวังก็เป็นสิ่งที่ดี แต่หากเราบังเอิญรับประทานส้มโอพร้อมกับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาได้ โดยรู้เท่าไม่ถึงการณ์ การรับมือกับสิ่งที่เกิดขึ้นก็ต้องคอยสังเกตอาการ มีการติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียงจากยา แพทย์หรือเภสัชกรจะช่วยท่านในการ 1. ปรับขนาดยาที่ใช้ให้เหมาะสมมากขึ้น หรือ เปลี่ยนไปใช้ยาอื่นที่ใกล้เคียงกันแต่ไม่เกิดอันตรกิริยากับส้มโอ หรือ 2. ปรับปริมาณส้มโอที่รับประทานอยู่เป็นประจำให้เหมาะสม หรือ 3. อาจทำทั้งสองอย่างไปพร้อมกัน ซึ่งก็สามารถทำให้เราใช้ชีวิตอย่างมีความสุขได้โดยไม่ต้องอด (ยิ่งอด ยิ่งห้าม ยิ่งอยากทานไซ้ใหม่คะ)

แต่หากเรารับประทานส้มโอในปริมาณที่ไม่มากเกินไป (เช่น 2-3 กลีบ แล้วแต่ขนาดของส้มโอ) และไม่ได้รับประทานส้มโอเป็นประจำทุกวัน ก็ไม่น่าเป็นห่วงอะไร ยกเว้นเสียแต่ว่า ท่านได้รับยาที่มีช่วงการรักษาที่แคบมาก (narrow therapeutic levels) หรือยานั้นเกิดพิษได้ง่าย และในมื่อยานั้นๆ รับประทาน ส้มโอเข้าไปในปริมาณที่มากเกินไปก็ผิด ซึ่งในกรณีนี้อันตรกิริยาก็ยังจะเกิดกับยาเพียงไม่กี่ชนิด (จากยา หลายพันตัวที่มีในปัจจุบัน) ซึ่งในกรณีนี้ก็ควรจะขอคำแนะนำจากแพทย์หรือเภสัชกรในการเฝ้าสังเกตอาการ และติดตามผลการรักษา รวมถึงแก้ไขอาการพิษที่อาจเกิดขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Scora RW. et al. (1982). Contribution to the Origin of the Grapefruit, *Citrus paradisi* (Rutaceae). *Systematic Botany*. Vol. 7, No. 2 (Apr. - Jun., 1982), pp. 170-177. Published by: American Society of Plant Taxonomists. Article
URL: <http://www.jstor.org/stable/2418325>
2. Guo LQ. et al. (2007). Different roles of pummelo furanocoumarin and cytochrome P450 3A5*3 polymorphism in the fate and action of felodipine. *Current Drug Metabolism*;8(6): 623-30
3. Vaquero MP. et al. (2010). Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr. Hosp.* [online]; vol.25, n.2, pp. 193-206.
4. Anlamlert W, Sermsappasuk P, Yokubol D, Jones S. (2015). Pomelo Enhances Cyclosporine Bioavailability in Healthy Male Thai Volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*: 55(4) 377–383.
5. Chakthong S. (2012). Bergamottin and Its Role as Inhibitors of CYP3A4. *KKU Science Journal*: 40(4) 1025-1035.
6. Mabberley DJ. (1997). A Classification for Edible *Citrus* (Rutaceae). *Telopea* 7(2): 167-172.
7. Bailey DG, Dresser G, Arnold JM. (2013). Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences?. *Canadian Medical Association journal* ; 185(4):309-16.
8. Hermans K, Stockman D, Branden F. (2003). Grapefruit and tonic: a deadly combination in a patient with the long QT syndrome. *Am J Med*; 114:511–2.
9. Pillai U, Muzaffar J, Sen S, et al. (2009). Grapefruit juice and verapamil: a toxic cocktail. *South Med J*; 102:308–9.
10. Mazokopakis EE. (2008). Unusual causes of rhabdomyolysis. *Intern Med*; 38:364–7.
11. Karch AM. (2004). The grapefruit challenge: the juice inhibits a crucial enzyme, with possibly fatal consequences. *Am J Nurs* ; 104: 33–5.
12. Dreier JP, Endres M. (2004). Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology* 2004; 62:670.
13. Peynaud D, Charpiat B, Vial T, et al. (2007). Tacrolimus severe over-dosage after intake of masked grapefruit in orange marmalade. *Eur J Clin Pharmacol*; 63:721–2.
14. Goldbart A, Press J, Sofer S, et al. (2000). Near fatal acute colchicine intoxication in a child. A case report. *Eur J Pediatr* ; 159:895–7.
15. Grande LA, Mendez RD, Krug RT, et al. (2009). Attention grapefruit. *Lancet*; 373:1222.
16. Uesawa Y and Mohri K. (2006). The use of heat treatment to eliminate drug interactions due to grapefruit juice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 29(11): 2274–2278.

17. Myung K, Narciso JA and Manthey JA. (2008). Removal of furanocoumarins in grapefruit juice by edible fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56(24): 12064–12068.