

อันตรกิริยาระหว่างสั้มโอบักยา (ตอนที่ 2)

อาจารย์ ดร.ภญ.นิศารัตน์ ศิริวัฒนเมธานนท์ และ

อาจารย์ ดร.ภก.ภาณุพงษ์ พงษ์ชีวิน

ภาควิชาเภสัชพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

อ่านบทความ “อันตรกิริยาระหว่างสั้มโอบักยา (ตอนที่ 1) ได้ที่

<http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/knowledge/article/261/อันตรกิริยาระหว่างสั้มโอบักยา>
(ตอนที่ 1)/

รายชื่อยาที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับเกรปฟรุต์ได้ ได้ถูกรวบรวมไว้ในตารางข้างล่างนี้ โดยในตารางได้ระบุชื่อยา รวมทั้งแนวโน้มที่จะเกิดอันตรกิริยา อาการที่อาจเกิด และรายชื่อยาที่สามารถใช้ทดแทนยาดังนั้นๆ ได้หากต้องการรับประทานเกรปฟรุต์หรือสั้มโอบัก ซึ่งยาที่ใช้ทดแทนนี้จะให้ผลในการรักษาที่ใกล้เคียงกัน แต่ไม่ทำให้เกิดอันตรกิริยากับเกรปฟรุต์หรือสั้มโอบัก

(หมายเหตุ: ยังมียาอื่นๆ ที่มีรายงานว่าสามารถเกิดอันตรกิริยากับเกรปฟรุต์ได้ที่ไม่ได้ถูกรวบรวมมาไว้ในตารางนี้ แต่ท่านผู้อ่านสามารถตรวจสอบได้ในฐานข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับอันตรกิริยาระหว่างเกรปฟรุต์กับยาหรือฐานข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ระบุชนิดของอาหารที่ควรระวังเมื่อรับประทานยานั้นๆ ได้โดยตรง)

ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับเกรปฟรุต์และสั้มโอบัก	อาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ด้วย	โอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยา	ยาที่สามารถใช้แทนได้
ยารักษาโรคมะเร็ง (Anticancer agents)			
Crizotinib	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, พิษต่อไขกระดูก	สูง	
Dasatinib	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, พิษต่อไขกระดูก	สูง	Imatinib
Erlotinib	พิษต่อไขกระดูก	สูง	
Everolimus	พิษต่อไขกระดูก, พิษต่อไต	สูง	
Lapatinib	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, พิษต่อไขกระดูก	สูง	
Nilotinib	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, พิษต่อไขกระดูก	สูง	Imatinib
Pazopanib	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, พิษต่อไขกระดูก	สูง	Sorafenib
Sunitinib	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, พิษต่อไขกระดูก	สูง	Sorafenib
Vandetanib	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, พิษต่อไขกระดูก	สูง	

ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับ เกรปฟรุตและส้มโอ	อาการข้างเคียงที่อาจเกิด ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ด้วย	โอกาสที่จะเกิด อันตรกิริยา	ยาที่สามารถ ใช้แทนได้
Venurafenib	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, พิษต่อ ไขกระดูก	สูง	
ยารักษาอาการติดเชื้อ (Anti-infective agents)			
Erythromycin	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	สูง	Clarithromycin
Halofantrine	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	สูงมาก	Doxycycline
Maraviroc	ความดันโลหิตต่ำ หน้ามืด เป็นลม	สูงมาก	Enfuvirtide
Primaquine	พิษต่อไขกระดูก	สูง	Doxycycline
Quinine	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	สูง	Doxycycline
Rilpivirine	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	สูง	Nevirapine
ยาลดไขมันในเลือด (Antilipemic agents)			
Atorvastatin	ปวดกล้ามเนื้อ/ กล้ามเนื้อสลายตัว	สูง	Pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin
Lovastatin	ปวดกล้ามเนื้อ /กล้ามเนื้อสลายตัว	สูงมาก	Pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin
Simvastatin	ปวดกล้ามเนื้อ /กล้ามเนื้อสลายตัว	สูงมาก	Pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin
ยาที่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular agents)			
Amiodarone	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	สูง	Sotalol
Apixaban	เลือดออกในทางเดินอาหาร	สูง	Warfarin
Clopidogrel	ประสิทธิภาพยาลดลง	สูง	Acetylsalicylic acid
Dronedarone	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	สูงมาก	Sotalol
Eplerenone	ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง, หัว ใจเต้นผิดปกติ	สูง	Spironolactone
Felodipine	ความดันโลหิตต่ำ, บวมที่ปลายมือ ปลายเท้า	ปานกลาง	Amlodipine
Nifedipine	ความดันโลหิตต่ำ, บวมที่ปลายมือ ปลายเท้า	ปานกลาง	Amlodipine
Quinidine	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	ปานกลาง	
Rivaroxaban	เลือดออกในทางเดินอาหาร	ปานกลาง	Warfarin
Ticagrelor	เลือดออกในทางเดินอาหาร หรือ ไต	สูง	Acetylsalicylic acid

ยาที่อาจเกิดอันตรกริยากับ เกรปฟรุตและส้มโอ	อาการข้างเคียงที่อาจเกิด ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ด้วย	โอกาสที่จะเกิด อันตรกริยา	ยาที่สามารถ ใช้แทนได้
ยาที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลาง (CNS agents)			
Alfentanil (oral)	กดการหายใจ	สูง	Hydromorphone, morphine
Buspirone	เวียนศีรษะ, ง่วงนอน	สูง	Oxazepam, tamazepam
Dextromethorphan	ประสาทหลอน, ง่วงนอน	สูง	
Fentanyl (oral)	กดการหายใจ	สูง	Hydromorphone, morphine
Ketamine (oral)	กดการหายใจ	สูงมาก	Hydromorphone, morphine
Lurasidone	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ความ ดันโลหิตต่ำ, เป็นลม	สูงมาก	Haloperidol, risperidone olanzapine
Oxycodone	กดการหายใจ	สูง	Hydromorphone, morphine
Pimozide	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	สูง	Haloperidol, risperidone, olanzapine
Quetiapine	เวียนศีรษะ, ง่วงนอน	สูง	Haloperidol, risperidone, olanzapine
Triazolam	ง่วงนอนตลอดเวลา	ปานกลาง	Alprazolam, lorazepam
Ziprasidone	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	สูง	Haloperidol, risperidone olanzapine
ยาที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal agents)			
Domperidone	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	สูงมาก	Metoclopramide
ยากดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressants)			
Cyclosporine	เกิดพิษต่อไต	สูง	
Everolimus	เกิดพิษต่อไขกระดูกและเกิดพิษต่อ ไต	สูง	
Sirolimus	เกิดพิษต่อไขกระดูก และพิษต่อไต	สูง	
Tacrolimus	เกิดพิษต่อไต	สูง	
ยาที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินปัสสาวะ (Urinary tract agents)			
Darifenacin	ปัสสาวะไม่ออก, ท้องผูก	ปานกลาง	

ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับ เกรปฟรุตและส้มโอ	อาการข้างเคียงที่อาจเกิด ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ด้วย	โอกาสที่จะเกิด อันตรกิริยา	ยาที่สามารถ ใช้แทนได้
Fesoterodine	ปัสสาวะไม่ออก, ท้องผูก	ปานกลาง	
Solifenacin	ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	ปานกลาง	
Silodosin	ความดันโลหิตต่ำ, วิงเวียน	ปานกลาง	
Tamsulosin	ความดันโลหิตต่ำ, วิงเวียน	ปานกลาง	

อย่างไรก็ตาม การเกิดอันตรกิริยาระหว่างเกรปฟรุตหรือส้มโอกับยาและการตอบสนองต่อสาร Bergamottin ของแต่ละบุคคลนั้นแตกต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับปริมาณของเอนไซม์ Cytochrome P450 ที่มีอยู่ในร่างกายของคนนั้นๆ เพราะฉะนั้นผลที่เกิดขึ้นในคนๆ หนึ่งอาจไม่เกิดขึ้นกับอีกคนก็ได้ ทั้งนี้ทั้งนั้น การสังเกตตัวเองหลังจากการรับประทานส้มโอพร้อมกับยา จึงเป็นสิ่งที่ควรทำ เพื่อที่จะประเมินว่าเราสามารถรับประทานส้มโอพร้อมกับยาที่เราใช้อยู่ได้หรือไม่ การงดรับประทานส้มโอไปเลย เป็นสิ่งที่ผู้เขียนไม่แนะนำ เนื่องจากว่า ส้มโอนั้น มีแร่ธาตุและวิตามินที่มีประโยชน์ต่อร่างกายและยังช่วยต้านอนุมูลอิสระได้อีกด้วย

รายงานการเกิดพิษอย่างรุนแรงจากการรับประทานยาพร้อมกับเกรปฟรุต ซึ่งเกิดขึ้นในต่างประเทศ ได้ถูกรวบรวมไว้ในตารางข้างล่างนี้ ซึ่งตัวอย่างนี้จะเห็นได้ว่าคนส่วนใหญ่ที่เกิดพิษจากยาที่ค่อนข้างรุนแรง นั้น ได้รับประทานเกรปฟรุตหรือน้ำเกรปฟรุตในปริมาณที่ค่อนข้างสูงหรือต่อเนื่องกัน ดังต่อไปนี้

อาการข้างเคียงที่เกิด	เกิดจากอันตรกิริยา ระหว่างเกรปฟรุต กับยาต่อไปนี้	ปริมาณของเกรปฟรุตที่ รับประทานและความถี่/ระยะเวลา ที่รับประทานต่อเนื่องกัน
หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Torsade de pointes)	Amiodarone	น้ำเกรปฟรุต 1-1.5 ลิตรต่อวัน ทุกวัน
หัวใจหยุดเต้น (Complete heart block)	Verapamil	น้ำเกรปฟรุตปริมาณค่อนข้างสูงมาก เป็นเวลาติดต่อกันหลายวัน
กล้ามเนื้อสลายตัว (Rhabdomyolysis)	Atorvastatin	น้ำเกรปฟรุต 1-2 แก้วต่อวัน ติดต่อกัน 5 วัน และเนื้อเกรปฟรุต ทุกวัน เป็นเวลา 2 เดือน
	Simvastatin	เกรปฟรุตทั้งผล วันละ 1 ผล ติดต่อกันเป็นเวลา 2 สัปดาห์
เกิดพิษต่อไต (Nephrotoxicity)	Tacrolimus	แยมเกรปฟรุต 1.5กก รับประทาน หมดภายใน 1 สัปดาห์
เกิดพิษต่อไขกระดูก (Myelotoxicity)	Colchicine	น้ำเกรปฟรุต 1 ลิตรต่อวัน เป็นเวลา 2 เดือน
เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (Venous thrombosis)	Ethinylestradiol	เกรปฟรุตทั้งผล วันละ 1 ผล ติดต่อกัน 3 วัน

ซึ่งจากตารางนี้ พบว่าหากผู้ป่วยมีการรับประทานเกรปฟรุตในปริมาณที่ค่อนข้างมาก ก็จะทำให้เกิดพิษค่อนข้างเยอะ แต่อย่างที่กล่าวไปแล้วข้างต้นว่าสารกลุ่ม Fluranocoumarins ในส้มโอนั้นมีน้อยกว่าที่พบในเกรปฟรุต ดังนั้นโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและส้มโอนั้นก็จะมีน้อยลงและผลเสียที่เกิดขึ้นก็จะรุนแรงน้อยกว่าด้วย แต่ทั้งนี้ทั้งนั้นเรายังต้องพิจารณาถึงปริมาณส้มโอที่รับประทานเข้าไปด้วย เพราะถึงจะมีสารกลุ่ม Fluranocoumarins น้อยกว่าเกรปฟรุตก็จริง แต่หากเรารับประทานส้มโอในปริมาณที่มากกว่าปริมาณเกรปฟรุต (ที่แสดงเป็นตัวอย่างในตาราง) เป็นเท่าตัว โอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยาที่รุนแรงก็อาจมีได้

มีการวิจัยพบว่า การยับยั้งเอนไซม์ Cytochrome P450 และปริมาณสาร Bergamottin ในเกรปฟรุต สามารถทำได้ 3 วิธี คือ

1. การฉายรังสียูวี (UV radiation)
2. การให้ความร้อน (heating juice) และ
3. การเติมเชื้อราที่กินได้ลงไป (adding edible fungus)

ซึ่งทั้ง 3 วิธีนี้ เหมาะกับอุตสาหกรรมการผลิตน้ำเกรปฟรุต หรือน้ำส้มโอที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับน้ำเกรปฟรุตหรือน้ำส้มโอได้เพื่อใช้ในผู้ป่วยเฉพาะราย ซึ่งปัจจุบันพบว่ามียาลดกรดน้ำเกรปฟรุตที่ทำให้ปลอดภัย Fluranocoumarins จำหน่ายแล้วในต่างประเทศ แต่ราคาค่อนข้างสูง เนื่องจากมีต้นทุนการผลิตเพิ่มเข้ามาด้วย

จากข้อมูลทั้งหมดที่กล่าวมา ก็พอสรุปได้ว่า ในกรณีที่ต้องใช้ยาตามรายการที่กล่าวมา ก็อาจต้องระวังการรับประทานส้มโอร่วมกัน โดยไม่ทานเยอะเกินไป หรือหลีกเลี่ยงการรับประทานพร้อมกับยา โดยไม่มีจำเป็นต้องงดหรือหยุดรับประทานส้มโอไปเลย ชีวิตก็มีความสุขได้เหมือนเดิมค่ะ

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. KUU 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.