



เบอร์กามอททินและบทบาทในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 Bergamottin and Its Role as Inhibitors of CYP3A4

สุดา จักรทอง^{1,2}

บทคัดย่อ

เบอร์กามอททินจัดเป็นสารประกอบฟิวแรนโนคูมารินที่พบมากในน้ำเกรปฟรุต แสดงฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cytochrome P450 (CYP) 3A4 ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาด ซึ่งมีผลกระทบต่อการรักษาของผู้ป่วย โดยเฉพาะการทานยาลดความดันเลือด ยาแก้แพ้ และยาลดระดับโคเลสเตอรอลร่วมกับน้ำเกรปฟรุต และจากการศึกษาพบว่าส่วนของหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ในโครงสร้างของสารประเภทฟิวแรนโนคูมารินมีผลต่อการเกิดอันตรกิริยากับเอนไซม์ CYP3A4 โดยผลการยับยั้งจะสูงขึ้น ถ้าหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 เป็นหมู่ออกซีเจอร์รานิลและมีหมู่ฟังก์ชันที่มีขั้วเกาะที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6' และ 7'

ABSTRACT

Bergamottin, is a furanocoumarin compound, isolated as a major component from grapefruit juice which has been found to inhibit cytochrome P450 (CYP) 3A4, leading to the possibility of a patient overdose. Coadministration of grapefruit juice with drugs including calcium channel blockers, immunosuppressants, antihistamines and cholesterol-lowering statins resulted in substantial increases in their oral bioavailabilities, which are in some cases accompanied by the alteration of drug and drug toxicity. An alkyl substituent at the 5-position on the furanocoumarin is essential for the interaction with CYP3A4. The inhibitory potency of the furanocoumarin was enhanced by the incorporation of geranyloxy derived moieties with hydrophilic groups at the 6', 7'-position.

คำสำคัญ: เบอร์กามอททิน ฟิวแรนโนคูมาริน น้ำเกรปฟรุต

Keywords: Bergamottin, Furanocoumarin, Grapefruit juice

¹ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ. สงขลา 90112

²สถานวิจัยผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ. สงขลา 90112

บทนำ

เกรปฟรุ้ต มีชื่อสามัญว่า “grapefruit” มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า “*Citrus paradise* MacFad.” เกรปฟรุ้ตจัดเป็นส้มชนิดหนึ่งซึ่งเป็นลูกผสมระหว่างส้มโอและส้ม (รูปที่ 1) ลำต้นคล้ายกับต้นส้มทั่วไป ใบบาง มีกลิ่นหอม ดอกออกเป็นช่อสีขาว ผลมีขนาดเล็กกว่าผลส้มโอแต่ขนาดใหญ่กว่าส้ม เปลือกหนาสีเหลือง ตัวกึ่ง (ถุงน้ำภายในกลีบ) มี 3 สี คือ สีขาว สีแดงและสีชมพูรสชาติเปรี้ยวอมหวาน มีเมล็ดสีขาวแทรกอยู่ภายในกลีบ มีถิ่นกำเนิดในคาบสมุทรมาลาญและหมู่เกาะอินเดียตะวันออก ประเทศที่ปลูกเกรปฟรุ้ตมากและ



ก



ข

รูปที่ 1 ผลเกรปฟรุ้ต

(ก) ที่มา: http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_drugs_affected_by_grapefruit

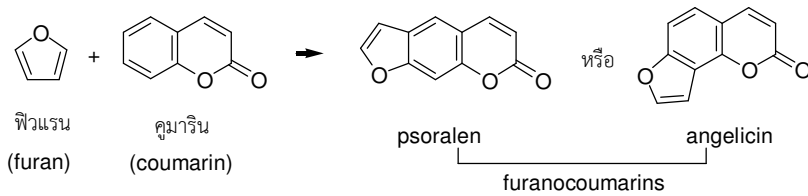
(ข) ที่มา: <http://irenekimmakeup.blogspot.com/2011/02/glorious-grapefruit.html>

สารประเภท Furanocoumarins

สารประเภทฟิวแรนโนคูมาริน หรือ ฟิวโรคูมาริน (furocoumarins) จัดเป็นสารประกอบอินทรีย์ที่พบในพืชหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งพืชในวงศ์ Umbelliferae และ Rutaceae (พืชวงศ์ส้ม) (Wagstaff, 1991; Guo and Yamazoe, 2004; Baumgart et al., 2005) นอกจากนี้ยังพบฟิวแรนโนคูมาริน ในคื่นฉ่าย (*Apium graveolens* L.) หัวผักกาด (*Pastinaca sativa*) ผักชีฝรั่ง (*Petroselinum crispum*) แครอท (*Daucus carota* L.) ส้ม (*Citrus aurantium* L.) และมะนาว (*Citrus limon*) เป็นต้น

ปลูกเพื่อการค้า ได้แก่ จีน เวียดนาม มาเลเซีย และไต้หวัน น้ำเกรปฟรุ้ต (grapefruit juice) ประกอบด้วยสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายชนิด เช่น โลโคปีน (lycopen) เบต้าแคโรทีน (betacarotene) ลิโมนอยด์ (limonoids) เพกทิน (pectins) ฟลาโวนอยด์ (flavonoids) และฟิวแรนโนคูมาริน (furanocoumarins) เป็นต้น จากรายงานการวิจัยพบว่าถ้าทานยาร่วมกับน้ำเกรปฟรุ้ต อาจส่งผลเสียต่อการรักษาผู้ป่วยได้ (Nogata et al., 2006; Egashira et al., 2004; Girennavar et al., 2006)

โครงสร้างทางเคมีของฟิวแรนโนคูมาริน ประกอบด้วยวงแหวนฟิวแรน (furan ring) ต่ออยู่กับวงคูมาริน (coumarin) โดยการต่อของวงฟิวแรนอาจต่ออยู่กับวงคูมารินในรูปแบบที่แตกต่างกัน ทำให้สารประกอบดังกล่าวมีโครงสร้างได้หลายไอโซเมอร์ แต่โครงสร้างหลักทางเคมี (core structure) ของฟิวแรนโนคูมารินที่พบมากที่สุดคือโครงสร้างหลักที่เป็นแบบ psoralen และ angelicin โดยอนุพันธ์อื่น ๆ ของฟิวแรนโนคูมารินที่มีโครงสร้างหลักเหมือนกับ psoralen เรียกว่า linear furanocoumarins และสารที่มีโครงสร้างหลักเหมือนกับ angelicin เรียกว่า angular furanocoumarins (รูปที่ 2 และ 3)

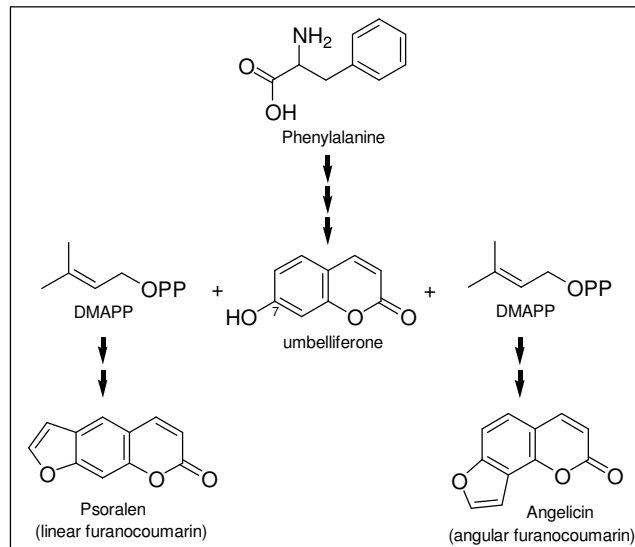


รูปที่ 2 โครงสร้างหลักของสารประเภทฟิวแรนคูมาริน

ชีวสังเคราะห์ของสารประกอบประเภทนี้เกิดผ่านขั้นตอนใน phenylpropanoid pathway และ shikimate pathway ซึ่งเกิดขึ้นจากปฏิกิริยาการจับคู่ (coupling reaction) (รูปที่ 3) ระหว่างสาร dimethylallyl pyrophosphate (DMAPP) และสาร umbelliferone (7-hydroxycoumarin)

สารประกอบฟิวแรนคูมารินหลายชนิดจัดเป็นสารประกอบประเภท phototoxic คือเมื่อถูกแสงจะเกิดการแตกพันธะเป็นสารอนุมูลอิสระ (free radical) หรือเกิดพันธะ (chemical cross linking)

กับองค์ประกอบในเซลล์ ส่งผลให้เซลล์เสียหายและตายได้ง่าย นอกจากนี้สารฟิวแรนคูมารินยังเป็นพิษและทำให้เกิดการกลายพันธุ์ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอีกด้วย (Ashwood-Smith et al., 1980) และพบว่าอนุพันธ์ของฟิวแรนคูมาริน คือ เบอร์กามอททิน (BG) และ 6',7'-dihydroxybergamottin (DHB) ซึ่งพบมากในน้ำเกรปฟรุต ส่งผลกระทบต่อการเผาผลาญยาบางชนิดภายในร่างกาย (Kakar et al., 2004; Tassaneeyakul et al., 2000)



รูปที่ 3 ชีวสังเคราะห์ของสารประเภทฟิวแรนคูมาริน

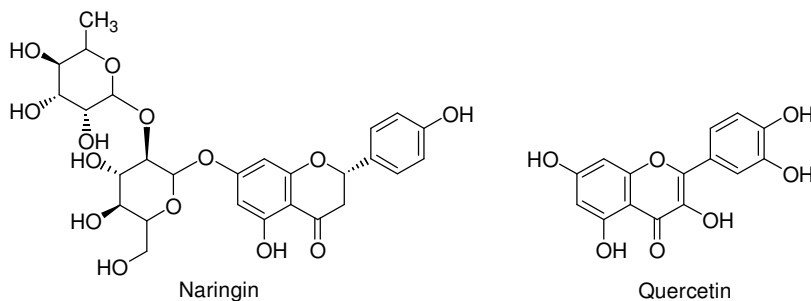
การค้นพบ

สารเบอร์กามอททิน (bergamottin หรือ 5-geranyloxy-psoralen) จัดเป็นสารประเภทฟิวแรนคูมาริน ที่พบมากในน้ำเกรปฟรุต และสามารถพบได้ใน

พืชวงศ์ส้ม (Rutaceae) สารดังกล่าวถูกแยกได้ครั้งแรกจากมะกรูดฝรั่ง (*Citrus bergamia*) (Nogata et al., 2006) สารเบอร์กามอททินแสดงฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cytochrome P450 (CYP) 3A4 ซึ่งเป็น

เอนไซม์ในลำไส้เล็กและสามารถพบได้ในตับ (Manthey and Buslig, 2005; Honda, et al., 2004; Fujita et al., 2008) โดยเอนไซม์ดังกล่าวจะทำหน้าที่สกัดกั้นไม่ให้ยาเข้าสู่กระแสเลือดมากเกินไป เมื่อเอนไซม์ชนิดนี้ลดลง ทำให้ตัวยาบางชนิดรวมถึงยาที่ใช้ในการรักษา เช่น felodipine (ยารักษาความดันโลหิตสูง) terfenadine (ยาแก้แพ้) lovastatin (ยาลดระดับโคเลสเตอรอลและไขมันบางชนิดในเลือด) cyclosporine (ยารักษาโรค SLE) และ midazolam (ยานอนหลับ) แสดงฤทธิ์ในการรักษารุนแรงขึ้น เนื่องจากร่างกายได้รับตัวยามากเกินขนาด จึงส่งผลเสียต่อการรักษาและร่างกายผู้ป่วยได้ เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า “The grapefruit juice effect” แต่ถ้าใช้สารเบอร์เกอามอททินร่วมกับยาบางชนิด เช่น ยาไวอากร้า (Viagra, ยารักษาโรคหัวใจและโรคปอดที่มีภาวะความ

ดันสูง) หรือยาซาควินาเวียร์ (Saquinavir, ยารักษาภาวะติดเชื้อไวรัส human immunodeficiency virus (HIV)) จะส่งผลดี เนื่องจากสารเบอร์เกอามอททินทำให้ยาอยู่ในร่างกายได้นานขึ้นจึงมีประสิทธิผลการรักษาที่ดีขึ้น (Bailey et al., 1998) จากการวิจัยในช่วงแรกเชื่อว่าสารประเภทฟลาโวนอยด์ ได้แก่ naringin และ quercetin (รูปที่ 4) ที่มีความเข้มข้นค่อนข้างสูงในน้ำเกรปฟรุต มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ในหลอดทดลอง (in vitro) แต่เมื่อทำการแยกสารทั้งสองให้บริสุทธิ์และนำไปทดสอบในเซลล์ (in vivo) พบว่าสารดังกล่าวไม่แสดงฤทธิ์การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (Miniscalco et al., 1992; Schrag and Wienkers, 2001; Bailey et al., 1993; Rashid et al., 1993)



รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ naringin และ quercetin

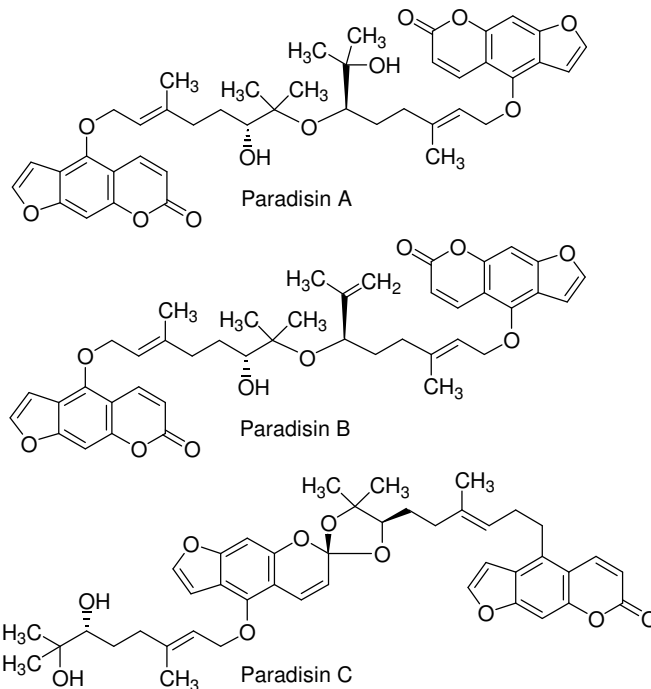
การวิจัยในเวลาต่อมาพบว่าสารในน้ำเกรปฟรุตที่แสดงฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 คือสารประเภทฟิวแรโนคูมาริน ได้แก่ เบอร์เกอามอททิน, อีพอกซีเบอร์เกอามอททิน (epoxybergamottin), 6',7'-dihydroxybergamottin (DHB), paradisin A, paradisin B, และ paradisin C (รูปที่ 5) (Fukuda et al., 1997; Guo et al., 2000; Wangenstein et al., 2003) โดยพบว่าสารประกอบฟิวแรโนคูมารินที่มีโครงสร้างเป็นไดเมอร์ ซึ่งพบได้น้อยในน้ำเกรปฟรุต

(คือ paradisin A, paradisin B, และ paradisin C) แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 สูงกว่าโครงสร้างที่เป็นมอนอเมอร์ (คือ เบอร์เกอามอททิน อีพอกซีเบอร์เกอามอททิน และ 6',7'-dihydroxybergamottin (DHB)) (Manthey and Buslig, 2005; Cesar et al., 2009)

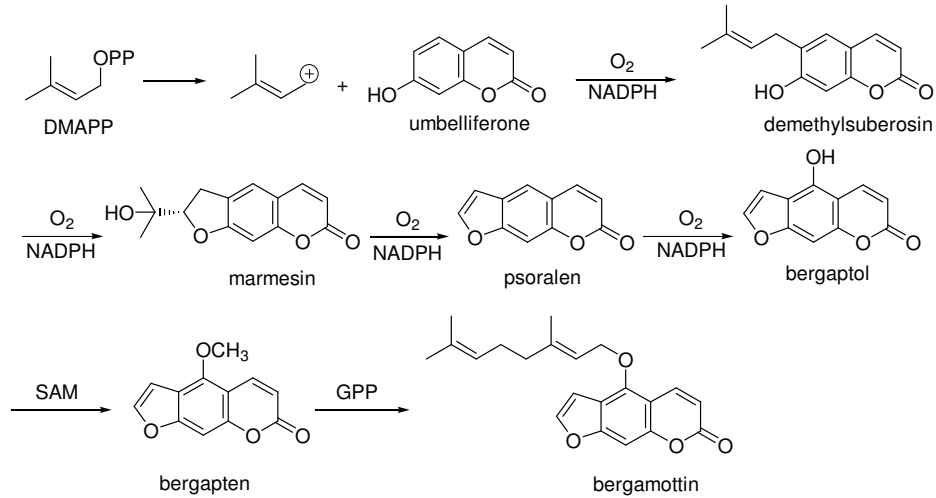
ชีวสังเคราะห์ของเบอร์غامอทิน

ชีวสังเคราะห์ของเบอร์غامอทิน (รูปที่ 6) เกิดผ่านปฏิกิริยาแอลคิลเลชัน (alkylation) ระหว่าง DMAPP (dimethylallyl pyrophosphate) กับ umbelliferone ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์เป็น demethylsuberosin และต่อจากนั้น demethylsuberosin เกิดปฏิกิริยาการปิดวงแหวน (cyclization) ของหมู่แอลคิล โดยใช้ NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase) แก๊สออกซิเจน และ cytochrome P450 monooxygenase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เกิดเป็นสาร

marmesin โดยตัวเร่งปฏิกิริยาเดียวกันนี้จะถูกใช้ต่ออีกสองขั้นตอนเพื่อกำจัดหมู่ hydroxyisopropyl ซึ่งเป็นหมู่แทนที่ใน marmesin เพื่อเปลี่ยนไปเป็น psoralen และเพื่อเติมหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl) ให้กับ psoralen และเกิดเป็น bergaptol หลังจากนั้น bergaptol เกิดปฏิกิริยาเมทิลเลชัน (methylation) โดยใช้ SAM (S-Adenosyl methionine) เกิดเป็น bergapten และในขั้นตอนสุดท้ายเป็นการเติมหมู่ GPP (geranyl pyrophosphate) เข้าไปแทนที่หมู่เมทิล (methyl) เพื่อให้ได้เบอร์غامอทินเป็นผลิตภัณฑ์ (Dewick, 2001; Bisagni, 1992)



รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ paradisin A, paradisin B และ paradisin C

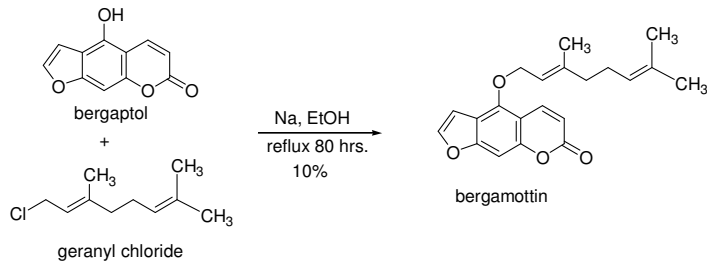


รูปที่ 6 ชีวิตสังเคราะห์ของเบอร์гамอททิน

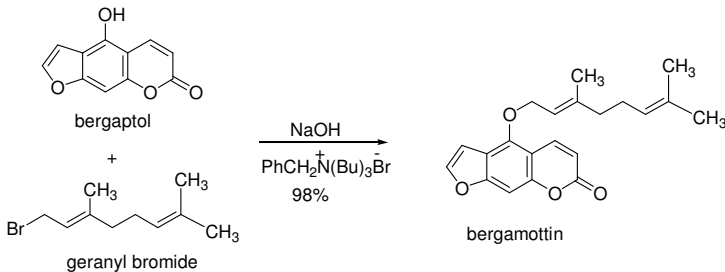
การสังเคราะห์เบอร์гамอททิน

สารเบอร์гамอททินถูกสังเคราะห์ขึ้นครั้งแรก โดย Chatterjee และ Chaudhury ในปี 1961 (Chatterjee and Chaudhury, 1961) โดยเตรียมจาก ปฏิกิริยาระหว่างสารเจอรานิคลอไรด์ (geranyl chloride) โลหะโซเดียม (Na) และ bergaptol แต่เกิด ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการเพียง 10% ต่อมาในปี 1997

Bellevue และคณะ (Bellevue et al., 1997) ปรับปรุงการสังเคราะห์เบอร์гамอททิน โดยใช้สารเจอรานิคลอไรด์ในโซเดียมไฮดรอกไซด์ (NaOH) และเบนซิลไตรบิวทิลแอมโมเนียมโบรไมด์ (benzyltributylammonium bromide) ทำปฏิกิริยากับ bergaptol ได้ผลิตภัณฑ์สูงถึง 98% (รูปที่ 7)



(ก) วิธีสังเคราะห์ของ Chatterjee



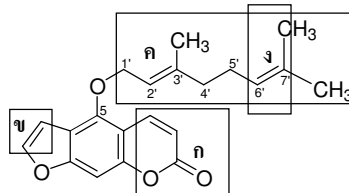
(ข) วิธีสังเคราะห์ของ Bellevue

รูปที่ 7 การสังเคราะห์เบอร์гамอททิน

การศึกษาโครงสร้างของสารประเภทฟิวเรโนคูมารินต่อการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4

ในปี 2006 Row และคณะ ได้ออกแบบและปรับเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันของสารประเภทฟิวเรโนคูมาริน ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคล้ายกับเบอร์กามอทีน เพื่อศึกษาส่วนของโครงสร้างที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง

เอนไซม์ CYP3A4 โดยในเบื้องต้นได้คาดการณ์ว่าส่วนของโครงสร้างที่มีผลกับการทำงานของเอนไซม์มี 4 ส่วน คือ ก) หมู่แลคโตน (lactone) ข) วงฟิวเรน (furan ring) ค) หมู่แทนที่จำพวกโอเลฟิน (olefin) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 และ ง) หมู่ฟังก์ชันที่คาร์บอนตำแหน่ง 6' และ 7' ดังแสดงในรูปที่ 8



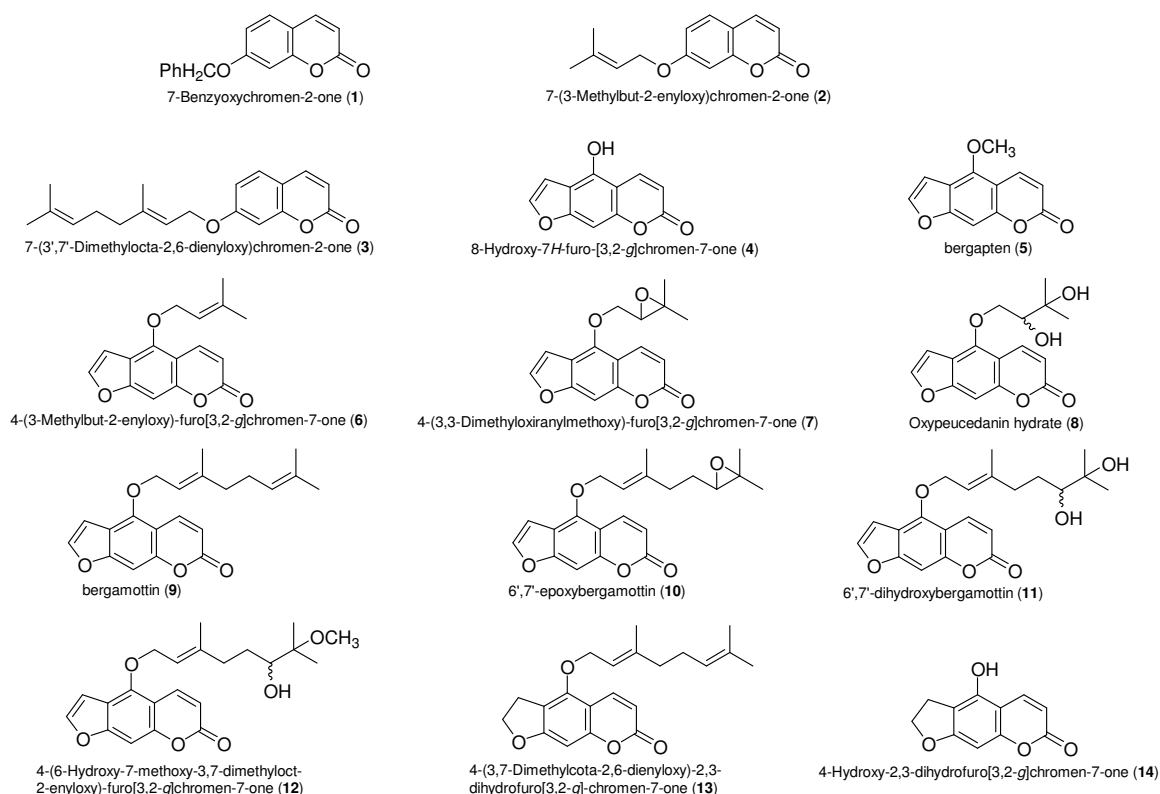
รูปที่ 8 ส่วนของโครงสร้างของฟิวเรโนคูมารินที่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4

สารที่นำมาศึกษามีจำนวน 14 สาร (รวมทั้ง เบอร์กามอทีน) (รูปที่ 9) โดยมีการปรับเปลี่ยนความยาวของหมู่แอลคิลที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 และหมู่ฟังก์ชันที่คาร์บอนที่ตำแหน่ง 6' และ 7' โดยเปรียบเทียบระหว่างหมู่ฟังก์ชันที่ตำแหน่งดังกล่าวที่เป็นแอลกอฮอล์ (alcohol) หรือ อีพอกไซด์ (epoxide) หรือ อีเทอร์ (ether) (6-12) เพื่อศึกษาและเปรียบเทียบผลการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 โดยคาดการณ์ว่าหมู่แลคโตนในโครงสร้างของสารฟิวเรโนคูมาริน มีส่วนช่วยในการเกิดอัตรากับเอนไซม์ โดย การเกิดพันธะไฮโดรเจนหรือแรงดึงดูดไดโพล-ไดโพล ส่วนพันธะคู่ในวงฟิวเรนเชื่อว่าจะถูกออกซิไดซ์และเปลี่ยนไปเป็นอีพอกไซด์ ก่อนที่จะไปจับกับเอนไซม์ ดังนั้นจึงได้มีการเตรียมสารซึ่งเกิดจากการรีดิวซ์พันธะคู่ของวงฟิวเรน (13 และ 14) เพื่อศึกษาผลการยับยั้ง โดยคาดว่าจะไม่แสดงฤทธิ์การยับยั้ง

จากผลการศึกษาพบว่า สารประกอบประเภทคูมาริน (1-3) และฟีนอลิกฟิวเรโนคูมาริน (phenolic

furanocoumarin) (4 และ 5) ไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ แต่โครงสร้างที่มีทั้งวงฟิวเรน และหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ในโครงสร้างของฟิวเรโนคูมาริน (6-12) มีผลต่อการเกิดอันตรกิริยากับส่วนที่เป็นบริเวณเร่งของเอนไซม์ (active site) CYP3A4 นอกจากนั้นยังพบว่า ผลการยับยั้งจะสูงขึ้นถ้าหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 เป็นหมู่ออกซิเจอร์รานิล (geranyloxy) และมีหมู่ฟังก์ชันที่มีขั้วเกาะที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6' และ 7' ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารประกอบประเภทนี้สามารถเกิดอัตรากับส่วนที่เป็นบริเวณเร่ง (active site) ของเอนไซม์ CYP3A4 ได้ ทั้งส่วนที่มีขั้วและไม่มีขั้ว (ตารางที่ 1)

สารประเภทฟิวเรโนคูมาริน นอกจากจะแยกได้จากน้ำเกรปฟรุตแล้ว ยังสามารถแยกสารเหล่านี้ได้จากน้ำมันของเปลือกผลเกรปฟรุต (grapefruit peel oil) และพืชชนิดอื่น ๆ ในวงศ์ส้ม (Rutaceae) ได้อีกด้วย



รูปที่ 9 โครงสร้างสารคูมารินและฟิวแรนคูมาริน ที่นำมาศึกษาผลการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4

ตารางที่ 1 แสดงค่า IC_{50} ของการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ในตับ (human liver, HL) และลำไส้ (intestine) โดยอนุพันธ์ของฟิวแรนคูมาริน

สาร	HL ($IC_{50}/\mu M$)	Intestine S9 ($IC_{50}/\mu M$)	สาร	HL ($IC_{50}/\mu M$)	Intestine S9 ($IC_{50}/\mu M$)
12	0.13 ± 0.03	0.06 ± 0.01	7	5.18 ± 0.22	1.33 ± 0.17
10	0.33 ± 0.04	0.22 ± 0.01	13	49.3 ± 1.9	NR
11	0.65 ± 0.07	0.64 ± 0.01	14	>100	NR
5	1.52 ± 0.18	NR	1	>100	NR
6	1.89 ± 0.26	0.46 ± 0.09	2	>100	NR
8	3.34 ± 0.10	3.23 ± 0.19	3	>100	NR
9	4.48 ± 0.42	3.11 ± 0.90	4	NR	NR

หมายเหตุ: NR หมายถึง no results

ผลกระทบที่เกิดจากการทานยาร่วมกับน้ำเกรปฟรุตนั้นไม่พบใน น้ำส้ม น้ำมะนาว หรือ น้ำองุ่น แต่พบได้หากทานยาร่วมกับ ไวน์แดง (red wine) อย่างไรก็ตาม ไวน์แดงแสดงฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่ต่ำกว่าน้ำเกรปฟรุต (Bailey et al., 2003)

ในประเทศมีการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเกรปฟรุตที่มีสารเบอร์แกมอทีนเป็นส่วนประกอบ ได้แก่ น้ำเกรปฟรุตแช่แข็งเข้มข้น อาหารเสริมตลอดจนเครื่องสำอาง เป็นต้น โดยในผลิตภัณฑ์แต่ละยี่ห้อประกอบด้วยปริมาณสารเบอร์แกมอทีนที่แตกต่างกัน นั่นหมายความว่าผลิตภัณฑ์เหล่านั้นจะส่งผลกระทบต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ไม่มากนัก อย่างไรก็ตามการตอบสนองกับสารเบอร์แกมอทีนของแต่ละคนแตกต่างกันขึ้นอยู่กับปริมาณของเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีอยู่ในร่างกาย โดยทั่วไปการลดคุณสมบัติการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และปริมาณของสารเบอร์แกมอทีนในน้ำเกรปฟรุตสามารถทำได้ 3 วิธี คือ การฉายแสงยูวี (UV irradiation) การให้ความร้อน (heating juice) และการเติมเชื้อราที่กินได้ (edible fungus) (Uesawa and Mohri, 2006a, 2006b; Myung et al., 2008)

สรุป

สารประเภทฟิวแรนคูมารินพบมากในพืชวงศ์ส้ม โดยเฉพาะสารเบอร์แกมอทีนที่พบมากในน้ำเกรปฟรุตแสดงฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cytochrome P450 (CYP) 3A4 ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับยามากเกินขนาด ซึ่งทำให้เกิดผลข้างเคียงขึ้น โดยฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 นี้มีทั้งข้อดีและข้อเสียขึ้นอยู่กับว่าใช้ร่วมกับยาชนิดใด ดังนั้นหากต้องบริโภคผลิตภัณฑ์ที่ได้จากเกรปฟรุต หรือน้ำเกรปฟรุต หรือสารเบอร์แกมอทีนที่ได้จากพืชในสกุลส้มอื่น ๆ ต้อง

คำนึงถึงผลกระทบดังกล่าวด้วย อย่างไรก็ตามหากต้องทานยาควรปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์อย่างเคร่งครัด

เอกสารอ้างอิง

- Ashwood-Smith, M. J., Poulton, G. A., Barker, M. and Mildenerberger, M. (1980). 5-Methoxypsoralen, an ingredient in several suntan preparations, has lethal, mutagenic and clastogenic properties. *Nature* 285(5764): 407–409.
- Bailey, D. G., Dresser, G. K. and Bend, J. R. (2003). Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity; comparison with grapefruit juice. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 73(6): 529–537.
- Bailey, D. G., Arnold, J. M., Munoz, C. and Spence, J. D. (1993). Grapefruit juice-felodipine interaction: mechanism, predictability and effect of naringin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 53(6): 637–642.
- Bailey, D. G., Malcolm, J., Arnold, O. and Spence, J. D. (1998). Grapefruit juice-drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology* 46 (2): 101–110.
- Baumgart, A., Schmidt, M., Schmitz, H. –J. and Schrenk, D. (2005). Natural furanocoumarins as inducers and inhibitors of cytochrome P450 1A1 in rat hepatocytes. *Biochemical Pharmacology* 69(4): 657–667.
- Bellevue, F. H. III, Woster, P. M., Edwards, D. J., He, K. and Hollenberg, P. F. (1997). Synthesis and biological evaluation of 6',7'-dihydroxybergamottin (6,7-DHB), a naturally occurring inhibitor of cytochrome P450 3A4. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 7 (20): 2593–2598.

- Bisagni, E. (1992). Synthesis of psoralens and analogues. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 14(1-2): 23–46.
- Cesar, T. B., Manthey, J. A. and Myung, K. (2009). Minor furanocoumarins and coumarins in grapefruit peel oil as inhibitors of human Cytochrome P450 3A4. *Journal of Natural Products* 72 (9): 1702–1704.
- Chatterjee, A. and Chaudhury, B. (1961). Synthesis of bergamottin. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*: 2246–2247.
- Dewick, P. (2001). *Medicinal Natural Products: A biosynthetic approach*. (2nd ed). West Sussex: Wiley & Sons. pp. 145.
- Egashira, K., Ohtani, H., Itoh, S., Koyabu, N., Tsujimoto, M., Murakami, H. and Sawada, Y. (2004). Inhibitory effects of pomelo on the metabolism of tacrolimus and the activities of CYP3A4 and P-glycoprotein. *Drug Metabolism and Disposition* 32(8): 828–833.
- Fujita, T., Kawase, A., Niwa, T., Tomohiro, N., Masuda, M., Matsuda, H. and Iwaki, M. (2008). Comparative evaluation of 12 immature citrus fruit extracts for the inhibition of cytochrome P450 isoform activities. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 31(5): 925–930.
- Fukuda, K., Ohta, F. and Yamazoe, Y. (1997). Grapefruit component interacting with rat and human P450 CYP3A : possible involvement of non-flavonoid components in drug interaction. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 20(5): 560–564.
- Girenavar, B., Poulouse, S. M., Jayaprakasha, G. K., Bhat, N. G. and Patil, B. S. (2006). Furocoumarins from grapefruit juice and their effect on human CYP 3A4 and CYP 1B1 isoenzymes. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 14(8): 2606–2612.
- Guo, L. -Q., Fukuda, K., Ohta, T. and Yamazoe, Y. (2000). Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity. *Drug Metabolism and Disposition* 28(7): 766–771.
- Guo, L. Q. and Yamazoe, Y. (2004). Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacologica Sinica* 25(2): 129–136.
- He, K., Iyer, K. R., Hayes, R. N., Sinz, M. W., Woolf, T. F. and Hollenberg, P. F. (1998). Inactivation of cytochrome P450 3A4 by bergamottin, a component of grapefruit juice. *Chemical Research in Toxicology* 11(4): 252–259.
- Honda, Y., Ushigome, F., Koyabu, N., Morimoto, S., Shoyama, Y., Uchiumi, T., Kuwano, M., Ohtani, H. and Sawada, Y. (2004). Effects of grapefruit juice and orange juice components on P-glycoprotein- and MRP2-mediated drug efflux. *British Journal of Pharmacology* 143(7): 856–864.
- Kakar, S. M., Paine, M. F., Stewart, P. W. and Watkins, P. B. (2004). 6',7'-Dihydroxybergamottin contributes to the grapefruit juice effect. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 75(6): 569–579.
- Manthey, J. A. and Buslig, B. S. (2005). Distribution of furanocoumarins in grapefruit juice fractions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53(13): 5158–5163.
- Miniscalco, A., Lundahl, J., Regardh, C. G., Edgar, B. and Eriksson, U. G. (1992). Inhibition of dihydropyridine metabolism in rat and human liver microsomes by flavonoids found in grapefruit juice. *Journal of*

- Pharmacology and Experimental Therapeutics 261(3): 1195–1199.
- Myung, K., Narciso, J. A. and Manthey, J. A. (2008). Removal of furanocoumarins in grapefruit juice by edible fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56(24): 12064–12068.
- Nogata, Y., Sakamoto, K., Shiratsuchi, H., Ishii, T., Yano, M. and Ohta, H. (2006). Flavonoid composition of fruit tissues of citrus species. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 70(1): 178–192.
- Rashid, J., McKinstry, C., Renwick, A. G., Dirnhuber, M., Waller, D. G. and George, C. F. (1993). Quercetin, an in vivo inhibitor of CYP3A, does not contribute to the interaction between nifedipine and grapefruit juice. *British Journal of Clinical Pharmacology* 36(5): 460–463.
- Row, E. C., Brown, S. A., Stachulski, A. V. and Lennard, M. S. (2006). Design, synthesis and evaluation of furanocoumarin monomers as inhibitors of CYP3A4. *Organic and Biomolecular Chemistry* 4(8): 1604–1610.
- Schrag, M. L. and Wienkers, L. C. (2001). Covalent alteration of the CYP3A4 active site: evidence for multiple substrate binding domains. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 391(1): 49–55.
- Tassaneeyakul, W., Guo, L. –Q., Fukuda, K., Ohta, T. and Yamazoe, Y. (2000). Inhibition selectivity of grapefruit juice components on human cytochromes P450. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 378(2): 356–363.
- Uesawa, Y. and Mohri, K. (2006a). The use of heat treatment to eliminate drug interactions due to grapefruit juice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 29(11): 2274–2278.
- Uesawa, Y. and Mohri, K. (2006b). UV-Irradiated grapefruit juice loses pharmacokinetic interaction with nifedipine in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 29(6): 1286–1289.
- Wagstaff, D. J. (1991). Dietary exposure to furanocoumarins. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 14(3): 261–272.
- Wangenstein, H., Molden, E., Christensen, H. and Malterud, K. E. (2003). Identification of epoxybergamottin as a CYP3A4 inhibitor in grapefruit peel. *European Journal of Clinical Pharmacology* 58(10): 663–668.

