

● مقاله تحقیقی کد مقاله: ۰۵

تداخل سیکلوسپورین خوراکی با آب گریپ فروت در پیوند مغز استخوان

چکیده

زمینه: امروزه مشخص شده که آب گریپ فروت به طور قابل توجهی فراهمی زیستی داروهای پر مصرف از قبیل نیفیدپین، سیکلوسپورین، ترفنادین و غیره را افزایش می‌دهد. سیکلوسپورین در اغلب بیماران پیوند به عنوان سرکوبگر ایمنی جهت جلوگیری از رد پیوند مصرف دارد. افزایش غلظت خونی سیکلوسپورین به علت مهار آنزیم CYP3A4 روده‌ای می‌باشد که به خاطر وجود فلاونوئیدها و فورانوکومارین‌ها در عصاره گریپ فروت قابل توجه است.

روش کار: در این مطالعه آب گریپ فروت به عنوان کنترل و آب به عنوان پلاسبو در مصرف همزمان با سیکلوسپورین خوراکی در بیست بیمار پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی بود. مطالعه به روش Randomized Cross Over Placebo Controlled Study انجام گرفت و از بیماران ۲/۵ ساعت Cmax و ۱۱/۵ ساعت Cmin بعد از مصرف دارو با آب گریپ فروت یا آب ساده، نمونه خون وریدی گرفته می‌شد.

یافته‌ها: در این مطالعه از نرم‌افزار SPSS ورژن ۱۱ (۲۰۰۲) جهت تحلیل آماری استفاده گردید. نتایج آماری و تحلیل‌ها نشان داد که مصرف آب گریپ فروت باعث یک افزایش واضح Cmax در غلظت دارویی سیکلوسپورین گردید. میانگین و انحراف معیار Cmax سیکلوسپورین در زمان مصرف آب گریپ فروت همراه داروی سیکلوسپورین خوراکی و ۲ ساعت بعد از آن ($215,327 \pm 821,55$) نانوگرم در میلی‌لیتر و در زمان مصرف آب به همراه داروی سیکلوسپورین ($194,292 \pm 578,25$) نانوگرم در میلی‌لیتر بود که از لحاظ آماری دارای سطح معنادار ($P=0,01$) بود، که افزایش ۴۲٪ را نشان می‌داد. در حالی که میانگین غلظت خونی سیکلوسپورین Cmin و انحراف معیار آن اگر چه با آب گریپ فروت ($319 \pm 173,784$) و با آب ($268,2 \pm 140,963$) نانوگرم در میلی‌لیتر بود که ۲۰٪ افزایش یافته بود. ولی در مقایسه با آب از نظر آماری دارای سطح معناداری نبود ($P=0,316$).

نتیجه‌گیری: آب گریپ فروت در بیماران ایرانی هم که پیوند مغز استخوان انجام داده‌اند با توجه به افزایش Cmax سیکلوسپورین به میزان ۴۲٪ در مقایسه با مصرف همراه آب، باعث افزایش غلظت خونی سیکلوسپورین از طریق کاهش متابولیسم دارو در کبد و روده و در نهایت باعث افزایش فراهمی زیستی داروی مورد نظر از طریق اثر بر جذب دارو می‌گردد.

واژگان کلیدی: سیکلوسپورین، گریپ فروت، پیوند مغز استخوان

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۴/۵/۲۷

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۴/۶/۱۷

تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۱۲/۱



دکتر قوام‌زاده اردشیر ۱

دکتر رستگارپناه منصور ۲

دکتر پاکروان فریبا ۳*

۱- استاد گروه داخلی گروه تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی و پیوند سلول‌های بنیادی

۲- استادیار گروه داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- دکترای داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی نویسنده مسئول: خیابان سعدی شمالی، بیمارستان امیراعلم، کدپستی: ۱۱۴۵۷۶۵۱۱۱

تلفکس: ۶۶۷۰۴۸۰۵

نشانی الکترونیکی:

dr.pakravan51@yahoo.com

مقدمه

پیوند مغز استخوان از جوان‌ترین شاخه‌های Hematology است که از سال ۱۹۷۰ به صورت قانونی روی انسان انجام می‌گیرد. به این صورت که سلول‌های مادر خون‌ساز را از خون یا مغز استخوان فرد دهنده، توسط روش خاصی جدا کرده و پس از انجام اقدامات لازم و آماده‌سازی بیمار از طریق شیمی‌درمانی و Radiation، سلول‌های جداسازی شده از طریق انفوزیون در شرایط قرنطینه به بیمار تزریق می‌شود در واقع پیوند مغز استخوان به صورت انفوزیون انجام می‌شود. بیمار داروی سیکلوسپورین را جهت جلوگیری از رد پیوند آلوژنیک، به عنوان سرکوب‌گر ایمنی و داروهای Prophylactic دیگر جهت جلوگیری از عفونت‌های کشنده مصرف می‌کند.

سیکلوسپورین داروی سرکوب‌گر ایمنی می‌باشد که علاوه بر مصرف برای جلوگیری از رد پیوند، در بیماری‌های خود ایمنی مثل پسوریازیس، آرتریت روماتوئید، دیابت نوع I، سندرم بهجت و غیره مصرف می‌شود. کشف این دارو در سال ۱۹۷۲ در زمینه سرکوب ایمنی انقلاب جدیدی به وجود آورد لازم به ذکر است مکانیسم اثر دارو مهار انتخابی فعالیت (T-cells) و مهار تولید IL-۲ می‌باشد.

این دارو در بدن بیش از سی متابولیت ایجاد می‌کند که نشانه متابولیسم وسیع آن در بدن است محل متابولیسم اصلی در کبد و روده می‌باشد.

مصرف برخی مواد دارویی و غذایی در میزان متابولیت‌ها تفاوت‌های بارزی ایجاد می‌کند، مثلاً آب گریپ فروت در مصرف همزمان با سیکلوسپورین خوراکی باعث کاهش C max متابولیت M_۱ به میزان بیشتری در مقایسه با متابولیت M_{۱۷} می‌گردد که نشانه محل متابولیسمی متفاوت این متابولیت‌ها می‌باشد. سیکلوسپورین به طور وسیعی توسط آنزیم‌های Cyp3A4 از دسته آنزیمی P450 متابولیزه می‌گردد. (First Pass Metabolism) [۱]

گریپ فروت از تیره مرکبات، دارای میوه با طعم ترش همراه تلخی مطبوع می‌باشد و عامل تداخلات دارویی مهمی است. یک لیوان آب گریپ فروت همراه صبحانه یکی از برنامه‌های غذایی بسیاری از افراد جهان به ویژه افراد چاق و مسن می‌باشد که دچار پر فشارخونی و زیادی چربی خون هستند.

اولین بار Bailey و همکاران متوجه تغییر اثرات فارماکولوژیک (کاهش فشار) مسدودکننده‌های کانال کلسیمی در فرم خوراکی

همزمان با آب گریپ فروت که برای پوشاندن طعم اتانول مصرف شده بود، شدند. مصرف همزمان سیکلوسپورین و ترنفنادین-اتینیل استرادیول-میدازولام و تریازولام با آب گریپ فروت نیز باعث تغییرات در جذب داروهای فوق که دارای First Pass Metabolism چشم‌گیر در دیواره روده کوچک هستند، می‌شود [۳و۲].

مهار شدن آنزیم Cyp3A4، احتمالاً به علت Naringine یکی از فلاونوئیدها و همچنین ۶ و ۷- دی هیدروکسی برگاموتین از دسته فورانوکومارین‌های موجود در گریپ فروت می‌باشد. در آزمایشات invitro و in vivo دیده شده است که عمل مهار آنزیمی روی سیتوکروم (Cyp3A4) P450 را که آنزیم متابولیزه‌کننده کلیه داروهای ذکر شده است در دیواره روده کوچک، به عهده دارند. [۵و۴].

هدف از انجام این مطالعه بررسی اثربخشی آب گریپ فروت به عنوان مهارکننده متابولیسم داروی سیکلوسپورین جهت کاهش دوز مصرفی دارو و کاهش خطرات و عوارض متابولیت‌ها در بدن بیمار و همچنین اثر آن در کاهش فشار خون بیماران بود.

روش کار

پژوهش حاضر، بررسی اثر آب گریپ فروت بر غلظت خونی سیکلوسپورین در بیست تن از بیماران پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی می‌باشد که بین ۱ تا ۶ ماه از پیوند آلوژنیک آنها گذشته است و داروی سیکلوسپورین خوراکی (sandimmune) به عنوان سرکوب‌گر ایمنی جهت جلوگیری از رد پیوند مصرف می‌کنند.

بیماران از نظر فیزیولوژیک در وضع stable قرار دارند و دارای سطح بیلی روبین و کراتینین مناسب می‌باشند. مطالعه به روش Randomized Cross over Placebo Controlled Study می‌باشد.

آزمون مورد استفاده با استفاده از نرم‌افزار، SPSS Paired T Test for independent samples of (GROUP group) انجام شد.

بنابراین بیماران هم در گروه کنترل (آب گریپ فروت) و هم در گروه شاهد (آب) بودند و فاکتورهای خاص هر بیمار در نتایج آزمایش کمترین تأثیر ممکن را داشت و در ضمن هر بیمار در هنگام مطالعه از رژیم دارویی و غذایی یکسانی برخوردار بود.



آماده کردن نمونه‌ها: در هر بار خون‌گیری ۵ میلی‌لیتر خون بیمار را داخل لوله‌های EDTA ریخته و نمونه whole blood با روش Specific Monoclonal Radioimmunoassay (RIA) از نظر سطح خونی سیکلوسپورین سنجش می‌گردید.

یافته‌ها

آنالیز آماری توسط t-test با نرم افزار SPSS بررسی گردید. سطح معناداری $p > 0.05$ تعیین شد. از بیست بیمار ۶ نفر زن و ۱۴ نفر مرد بودند.

فشار خون بیماران (هم فشار سیستولیک و هم فشار دیاستولیک) در مصرف همزمان دارو با آب گریپ فروت در مقایسه با آب دارای کاهش قابل ملاحظه از نظر آماری بود. به ترتیب سطح معنادار ($p = 0.001$ و $p = 0.012$)

در این مطالعه گریپ فروت باعث یک افزایش واضح Cmax سیکلوسپورین گردید. میانگین و انحراف معیار Cmax سیکلوسپورین در زمان مصرف آب گریپ فروت همراه داروی سیکلوسپورین خوراکی و ۲ ساعت بعد از آن $215,327 \pm$ (۸۲۱,۵۵) نانوگرم در میلی‌لیتر و در زمان مصرف آب به همراه داروی سیکلوسپورین $194,292 \pm 578,25$ (۵۷۸,۲۵) نانوگرم در میلی‌لیتر بود که از لحاظ آماری دارای سطح معنادار ($P = 0.001$) بود، که افزایش ۴۲٪ را نشان می‌داد. در حالی که میانگین غلظت خونی سیکلوسپورین Cmin و انحراف معیار آن اگر چه با آب گریپ فرت $173,784 \pm$ (۳۱۹) و با آب $140,963 \pm 268,2$ (۲۶۸,۲) نانوگرم در میلی‌لیتر بود که از افزایش یافته بود. ولی در مقایسه با آب از نظر آماری دارای سطح معنا داری نبود ($P = 0.316$). میانگین فشار خون بیماران ۳/۵ ساعت بعد از مصرف داروی مورد نظر همراه آب گریپ فروت نیز هم در فشار سیستولیک و هم دیاستولیک کاهش قابل ملاحظه داشت. نتایج در پیوست (جدول شماره ۱) قابل ملاحظه است.

فاکتورهای مهم تغذیه و داروهای مصرفی همزمان که نقش مهمی در تغییر فارماکوکینتیک دارو دارند به این ترتیب حذف گردیدند. جهت این مطالعه از آب گریپ فروت مهram با Batch Number یکسان استفاده شد.

معیارهای ورود به مطالعه: معیار برای ورود به مطالعه سن بین ۵۰-۱۴ سال بود و انجام پیوند آلوژنیک ۱ تا ۶ ماه قبل مطالعه لازمه شرکت در این مطالعه بود، عملکرد ثابت کلیوی با سطح کراتینین مناسب و عدم GVHD گوارشی نیز برای این مطالعه ضروری بود. معیارهای خروج از مطالعه: در صورتی که بیمار داروهای القاکننده یا مهارکننده آنزیم‌های کبدی و مؤثر بر جذب سیکلوسپورین مصرف می‌کرد یا اینکه دارای سابقه بیماری کبدی یا پرفشارخونی غیرقابل کنترل، دیابت، صرع باشند و افراد حامله و مصرف‌کنندگان سیگار نباید در این مطالعه شرکت می‌کردند زیرا تمام این عوامل بر آنزیم مورد نظر اثراتی دارند.

بیماران روز اول، دارو را همراه با ۱ لیوان (۲۵۰ ml) آب همزمان و همچنین یک لیوان آب (۲۵۰ ml) ۲ ساعت بعد از دارو مصرف می‌کردند و ۳/۵ و ۱۱/۵ ساعت بعد از آنها نمونه خونی (هر دفعه ۵ ml) گرفته می‌شد. به ترتیب $W-C_{3,5}$ و $W-C_{11,5}$ ، ($W = \text{Water}$) روز بعد دارو را همراه با ۱ لیوان (۲۵۰ ml) آب گریپ فروت همزمان و همچنین یک لیوان آب گریپ فروت ۲ ساعت بعد از دارو مصرف می‌کردند و ۳/۵ و ۱۱/۵ ساعت بعد نمونه خونی (هر دفعه ۵ ml) گرفته می‌شد. ($GF-C_{3,5}$ و $GF-C_{11,5}$)، ($GF = \text{Grapefruit}$) لازم به ذکر است که طبق مدارک موجود حداکثر غلظت خونی (C_{max}) دارو در ۳/۵ ساعت بعد از مصرف خوراکی دارو ایجاد می‌شود [۱۵]، می‌توان $C_{3,5}$ را برابر C_{max} دانست و همینطور در اغلب مراکز پیوندی $C_{11,5}$ سیکلوسپورین را برابر با ($C_{min} = C_{Trough}$) (حداقل غلظت خونی) می‌دانند. همزمان با گرفتن نمونه‌های ۳/۵ ساعت بعد از دارو فشار خون بیماران کنترل می‌گردد.

جدول شماره ۱- متوسط غلظت‌های سیکلوسپورین و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در بیماران تحت مطالعه قبل و بعد از مصرف آب گریپ فروت

با استفاده از نرم افزار SPSS (t test for independent samples of GROUP group)

متغیر	آب $\pm$ SD متوسط	گریپ فروت $\pm$ SD متوسط	P Value
متوسط غلظت حداقل (C_{min}) ng/ml	$268,2 \pm 140,963$	$319 \pm 173,784$	۰/۳۱۶
متوسط غلظت حداکثر (C_{max}) ng/ml	$578,25 \pm 194,292$	$821,55 \pm 215$	۰/۰۰۱
متوسط فشارخون سیستولیک (mmHg) SBP	$119,5 \pm 15,38$	$103,5 \pm 13,48$	۰/۰۰۱
متوسط فشارخون دیاستولیک (mmHg) DBP	$79,75 \pm 11,525$	$69,5 \pm 13,069$	۰/۰۱۲

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه اثبات کرد که مصرف آب گریپ فروت بطرز مشخصی در C_{max} داروی سیکلوسپورین افزایش ایجاد می کند. (۴۲٪ افزایش در $C_{3,5}$ ساعت). در مورد C_{min} با اینکه تفاوت آماری قابل ملاحظه نبود ولی ۲۰٪ افزایش در $C_{11,5}$ سیکلوسپورین در مصرف همزمان آب گریپ فروت نشانه تأثیر هر چند اندک آن می باشد. در مطالعه ای که توسط Flanigan و Yi-min در سال ۱۹۹۸

انجام گرفت، مصرف گریپ فروت نیم و یک و نیم ساعت بعد از مصرف فرم neoral در داوطلبان سالم باعث افزایش متوسط C_{max} و متوسط AUC به ترتیب ۱۰٪ و ۴۷٪ گردید. گزارشات دیگر افزایش C_{max} و AUC برای فرم sandimmune به ترتیب ۴۳٪ و ۶۰٪ بوده است، که در این مطالعه طرز تجویز آب گریپ فروت مشابه مطالعه yi-min بوده است. مطالعات مصرف همزمان سیکلوسپورین با آب گریپ فروت در ۷ مطالعه انجام شده به ترتیب موجود در جدول شماره (۲) بوده است.

جدول ۲- نتایج ۷ مطالعه در زمینه مصرف آب گریپ فروت با سیکلوسپورین

شماره رفرنس	گروه مطالعه و جنس	دارو	کنترل/مربکات	نتیجه	توضیح
۶	۱۱ بیمار پیوند کلیه ۷ مرد و ۴ زن	خوراکی ۳۵۰-۱۵۰ mg/ day	آب گریپ فروت چند دوز آب چند دوز	۳۰٪ افزایش C_{min}	۱ نفر بدون تغییر C_{min}
۷	۱۰ مرد داوطلب سالم	خوراکی ۷/۵ mg/ وریدی ۲/۵ mg/day	آب گریپ فروت چند دوز آب چند دوز	وریدی : بدون تغییر، با آب گریپ فروت افزایش ۱۶۲٪ فراهمی زیستی افزایش AUC و افزایش C_{max}	C_{max} GFR به صورت مشخص از لحاظ آماری افزایش داشت
۸	۶ بیمار پیوند کلیه ۳ مرد و ۳ زن	۸/۱-۳/۷ mg/ kg/day	آب گریپ فروت تک دوز آب تک دوز	در فرم خوراکی C_{max} و افزایش AUC	در یک شخص کاهش در AUC و عدم تغییر در C_{max}
۹	۱۲ بیمار پیوند کلیه ۸ مرد و ۳ زن	۵۰۰-۱۲۵ mg/ day	آب گریپ فروت چند دوز آب چند دوز	افزایش C_{max} و C_{min} و $t_{1/2}$ بدون تغییر	آب گریپ فروت با یک و نیم ساعت فاصله با دارو داده شده بود
۱۰	۶ مرد و ۶ زن	۵ mg/kg در پایه مایع روغنی olive	آب پرتقال یک دوز شیر یک دوز آب یک دوز	تفاوتی در زیست دستیابی دیده نشد	-
۱۱ و ۱۲	۱۰ بیمار پیوند کلیه ۵ مرد و ۵ زن	متوسط دوز ۳/۶ mg/kg/day	آب گریپ فروت چند دوز آب چند دوز	افزایش AUC و C_{min}	-
۱۳	۸ مرد و ۶ زن	کپسول ژلاتینی ۳۰۰ mg تک دوز	آب گریپ فروت تک دوز آب پرتقال تک دوز آب تک دوز	افزایش AUC خوراکی با آب گریپ فروت	فارماکوکینتیک با آب پرتقال تغییر نمی کند

اگر چه طول اثر آب گریپ فروت شناخته نشده است ولی احتمالاً طریقه اثر آن بر افزایش جذب داروها، یک اثر عبوری است زیرا اثر آن بر سیکلوسپورین محدود به جذب روده ای می باشد بدون اینکه روی نیمه عمر حذف اثری داشته باشد. (مطالعات سابق) این نتایج

حمایت کننده نظریه اثر اجزاء آب گریپ فروت بر مهار $CYP3A4$ روده ای با پایه مکانیسمی غیر فعال کردن از طریق مهار رقابتی می باشد [۱].
بر طبق گزارش Lown و همکاران، آب گریپ فروت با دوز



مصرف آب گریپ فروت همراه داروها روشی جذاب برای کاهش قیمت دوره درمان با داروهای گران قیمت که سوبسترای Cyp3A4 نیز هستند- مثل سیکلوسپورین- می باشد [۱۴]. در برخی مطالعات با توجه به افزایش C max و AUC کاهش دوز دارو به نصف میزان نیز امکان پذیر است و با بررسی هزینه درمان، کاهش قابل ملاحظه در قیمت را خواهیم داشت. کاهش هزینه درمان حتی در کشورهای پیشرفته با سرمایه های فراوان نیز تحت بررسی می باشد و مطالعات زیادی بر روی نحوه کاهش قیمت ها بسیاری در جریان می باشد که یکی از آنها داروی سیکلوسپورین است که به دلیل دشواری مراحل ساخت آن چون حاصل متابولیسمی نوعی قارچ به نام *Tolypocladium inflatum gams* می باشد، هزینه بسیاری را ایجاد می کند و در کشور سازنده نیز هزینه درمان با این دارو بسیار زیاد است. [۱۵ و ۱۶] با مصرف آب گریپ فروت همراه این دارو که در جلوگیری از رد پیوند بسیار مؤثر می باشد و کاهش دوز مناسب مصرف از نظر هزینه و مصرف ارز و همچنین به میزان زیادی از مخارج بیمار نیز کاسته می شود.

همچنین افزایش چربی خون و پرفشاری خونی ناشی از سیکلوسپورین تا حد قابل توجهی با مصرف آب گریپ فروت تعدیل می یابد که طبق این مطالعه با بررسی فشارخون بیماران هم فشار خون سیستمیک و هم فشار خون دیاستولیک در مصرف همزمان با آب گریپ فروت کاهش قابل ملاحظه از نظر آماری داشت.

در پایان نکته قابل ذکر اینکه باید به بیمار توصیه شود هر گونه مصرف آب گریپ فروت همراه دارو با نظارت پزشک متخصص و کنترل سطح خونی دقیق سیکلوسپورین با فواصل معین انجام گردد تا در صورت افزایش سطح خونی دارو، دوز دارو به میزان مناسبی کاهش یابد و دارو در خون وارد محدوده سمی نگردد و سلامتی بیمار به خطر نیفتد.

مکرر باعث کاهش انتخابی پروتئین Cyp3A4 و Cyp3A5 در سلول های اپی تلایل روده ای می شود و روی mRNA این سلول ها اثری ندارد شروع این غیر فعال سازی سریع است و ۲۴ ساعت بیشتر به طول می انجامد [۱۶].

در گزارش دیگر فورانو کومارین ها مثل ۶ و ۷ دی هیدروکسی برگاموتین بیشتر از فلاونوئیدها مثل Naringine مسئول تداخلات دارویی اند [۲].

تغییرات در فاکتورهای فارماکوکینتیک ممکن است توسط جذب روده ای سیکلوسپورین نیز توضیح داده شود که تحت تأثیر فاکتورهای زیادی مثل فرمولاسیون ها- غذاهای مصرفی گلیکوپروتئین- p باشد [۱].

در مطالعه Yi-min و Flanigan سطح خونی متابولیت های M1 و M17 توسط HPLC سنجیده شده بود که نتایج بسیار جالبی داشت. C max متابولیت M1، در مصرف آب گریپ فروت ۲۸٪ کاهش و AUC آن ۱۵٪ کاهش یافته بود، در حالی که C max و AUC مربوط به M17 تغییر قابل ملاحظه ای نشان نمی داد. چیزی که در این مطالعه پیشنهاد شده بود وجود محل های متفاوت برای تشکیل متابولیت M1 و متابولیت M17 بود. احتمالاً محل تشکیل M1 در دیواره روده کوچک و محل تشکیل M17 هپاتوسیت های کبدی می باشد [۱].

متابولیت M1 مسئول سمیت عصبی و سمیت کبدی دارو شناخته شده است.

در مطالعه Hollander این فاکتورها Cmax و AUC متابولیت ها کاهش قابل ملاحظه ای نیافت ولی متوسط نسبت متابولیت ها به داروی اصلی به طور مشخصی کاهش یافته بود (در این مطالعه تجویز همراه آب گریپ فروت و روش RIA برای سنجش سطح خونی انجام گرفت [۹].

مراجع

- 1- Flanigan- M, et al. Effect of Grapefruit juice on the pharmacokinetics of microemulsion cyclosporin and its metabolite in Healthy volunteers. J clin pharmacol Oct 1998; 38(10): 959-65.
- 2- Ammer -B, et al. Drug interactions with Grapefruit juice. Clin Pharmacokinetics. Aug 1997; 33(2): 103-121.

- 3- Fuhr-U, et al. Inhibitory effect of Grapefruit juice and the active component naringenin on cyp1A2 dependent metabolism of caffeine in man. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 431-6.
- 4- Gennaro R Alfonso. Remington's pharmaceutical sciences. 18th ed. Mach publication Co. USA. 1995; vol: 2; 1246-1247.

- 5- Alldredge – Brian, et al. Appleton & Lange. Clinical Drug Data 1999; 269-72, 826.
- 6- Ducharme MP, et al. Trough Concentrations of cyclosporine following administration with Grapefruit juice. Br J Clin pharmacol 1993; 36: 457-9.
- 7- Ducharme MP, et al. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. Clin pharmacol ther 1995; 57: 485-91.
- 8- Herlitz H, et al. Grapefruit juice: a possible source of variability in blood concentrations of cyclosporine A. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 375.
- 9- Hollander; AAMJ, et al. The effect of grapefruit juice on cyclosporin and prednisone metabolism in transplant patients. Clin pharmacol ther 1995; 57: 318-24.
- 10- Johnston A Marsden JT, et al. The effect of vehicle on the oral absorption of Cyclosporin Br J Clin pharmacol 1986; 21: 331-3.
- 11- Proppe DG, et al. Influence of chronic ingestion of grapefruit. Br J Clin pharmacol 1995; 39: 337-8.
- 12- Proppe DG et al. Grapefruit juice selectively modifies cyclosporin A metabolite patterns in renal transplant patients. Clin pharmacol ther 1996; 59: 138.
- 13- Yee-GC, et al. Effect of grapefruit juice on blood cyclosporine concentration. Lancet 1994; 345: 955-6.
- 14- Guengerich Fp. Catalytic selectivity of human Cytochrome P450 enzymes. Toxicol Let 1994; 70: 133-138.
- 15- Fuhr-U, et al. The fate of naringin in human. Clin pharmacol ther 1995; 21: 331-3.
- 16- Lown KS, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in human by decreasing intestinal Cyp3A protein expression. J Clin Invest 1997; 99: 2545-2553.
- 17- Dipiro-J. Pharmacotherapy A pathophysiologic Approach. 4th ed. Appleton & lange. US.A pp 776-794 (2000).

