مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۳، شماره ۱، بهار ۱۳۹۴: ۳۵-۴۰

● **مقاله تحقیقی** کد مقاله: ۰۵

تداخل سیکلوسپورین خوراکی با آب گریپ فروت در پیوند مغز استخوان

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 مسؤول:** خیابان سعدی شمالی، بیمارستان امیراعلم، کدپستی: ۱۱۴۵۷۶۵۱۱۱

تلفکس: ۶۶۷۰۴۸۰۵

نشانی الکترونیکی:
dr.pakravan51@yahoo.com

چکیده

زمینه: امروزه مشخص شده که آب گریپ فروت به طور قابل توجهی فراهمی زیستی داروهای پر مصرف از قبیل نیفیدیپین، 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 Cyp۳A۴ روده‌ای می‌باشد که به خاطر وجود فلاونوئیدها و فورانوکومارین‌ها در عصاره گریپ فروت قابل توجیه 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 ۳/۵ 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 داروئی سیکلوسپورین گردید. میانگین و انحراف معیار Cmax سیکلوسپورین در زمان مصرف آب گریپ فروت همراه داروی سیکلوسپورین خوراکی و ۲ ساعت بعد از آن (۲۱۵,۳۲۷ ±۸۲۱,۵۵) نانوگرم در میلی‌لیتر و در زمان مصرف آب به همراه داروی سیکلوسپورین (۱۹۴,۲۹۲±۵۷۸,۲۵) نانوگرم در میلی‌لیتر بود که از لحاظ آماری دارای سطح معنادار (P=۰,۰۰۱) 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 (۱۷۳,۷۸۴ ±۳۱۹) و با آب (۱۴۰,۹۶۳±۲۶۸,۲) نانوگرم در میلی‌لیتر بود که ۲۰٪ افزایش یافته بود. ولی در مقایسه با آب از نظر آماری دارای سطح معناداری نبود (p=۰,۳۱۶).

نتیجه‌گیری: آب گریپ فروت در بیماران ایرانی هم که پیوند مغز استخوان انجام داده‌اند با توجه به افزایش C max 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 دریافت مقاله: ۹۳/۱۲/۱ تاریخ اصلاح نهایی: ۹۴/۶/۱۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۴/۵/۲۷

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-08]

مقدمه

پیوند مغز اســتخوان از جوان‌ترین شــاخه‌های Hematology اســت که از ســال ۱۹۷۰ به صــورت قانونی روی انســان انجام می‌گیرد. به این صورت که ســلول‌های مادر خون‌ســاز را از خون یا مغز اســتخوان فرد دهنده، توسط روش خاصی جدا کرده و پس از انجام اقدامات لازم و آماده‌ســازی بیمار از طریق شیمی‌درمانی و Radiation، سلول‌های جداسازی شــده از طریق انفوزیون در شرایط قرنطینه به بیمار تزریق می‌شود در واقع پیوند مغز استخوان به صورت انفوزیون انجام می‌شــود. 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.

سیکلوســپورین داروی ســرکوب‌گر ایمنی می‌باشــد که علاوه بر مصرف بــرای جلوگیری از رد پیونــد، در بیماری‌های خود ایمنی مثل پســوریازیس، آرتریت روماتوئید، دیابت نوع I، سندرم بهجت و غیره مصرف می‌شــود. کشــف این دارو در سال ۱۹۷۲ در زمینه ســرکوب ایمنی انقلاب جدیدی به وجود آورد لازم به ذکر اســت مکانیســم اثر دارو مهار انتخابی فعالیت (T-cells) و مهار تولید IL-۲ می‌باشد.

این دارو در بدن بیش از ســی متابولیت ایجاد می‌کند که نشــانه متابولیســم وسیع آن در بدن اســت محل متابولیسم اصلی در کبد و روده می‌باشد.

مصرف برخی مواد داروئی و غذایی در میزان متابولیت‌ها تفاوت‌های بارزی ایجــاد می‌کند، مثلاً آب گریپ فروت در مصرف همزمان با سیکلوســپورین خوراکی باعث کاهش C max متابولیت M۱ به میزان بیشــتری در مقایســه با متابولیت M۱۷ می‌گردد که نشانه محل متابولیسمی متفاوت این متابولیت‌ها می‌باشد. سیکلوسپورین به طور وســیعی توســط آنزیم‌های Cyp۳A۴ از دســته آنزیمی P۴۵۰ متابولیزه می‌گردد. (First Pass Metabolism) [۱]

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

اولین بــار Bailey و همکاران متوجه تغییر اثرات فارماکولوژیک (کاهش فشار) مســدودکننده‌های کانال کلسیمی در فرم خوراکی همزمان با آب گریپ فروت که برای پوشاندن طعم اتانول مصرف شــده بود، شــدند. مصرف همزمان سیکلوســپورین و ترفنادین- اتینیل اســترادیول- میدازولام و تریازولام با آب گریپ فروت نیز باعــث تغییرات در جذب داروهای فوق کــه دارای First Pass Metabolism چشم‌گیر در دیواره روده کوچک هستند، می‌شود [۲و۳].

مهار شــدن آنزیم Cyp۳A۴، احتمالاً بــه علت Naringine یکی از فلاونوئیدها و همچنین ۶ و۷ – دی هیدروکسی برگاموتین از دســته فورانوکومارین‌های موجود در گریپ فروت می‌باشــد. در آزمایشــات invitro و in vivo دیده شــده اســت که عمل مهار آنزیمــی روی ســیتوکروم p۴۵۰(Cyp۳A۴) را که آنزیم متابولیزه‌کننده کلیه داروهای ذکر شده است در دیواره روده کوچک، به عهده دارند. [۴و۵].

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

روش کار

پژوهش حاضر، بررســی اثــر آب گریپ فروت بــر غلظت خونی سیکلوســپورین در بیســت تن از بیمــاران پیوند مغز اســتخوان بیمارستان شریعتی می‌باشد که بین ۱ تا ۶ ماه از پیوند آلوژنیک آنها گذشته است و داروی سیکلوسپورین خوراکی (sandimmune) به عنوان ســرکوب‌گر ایمنی جهت جلوگیــری از رد پیوند مصرف می‌کنند.

بیماران از نظر فیزیولوژیــک در وضع stable قرار دارند و دارای ســطح بیلی روبین و کراتنین مناسب می‌باشــند. مطالعه به روش Randomized Cross over Placebo Controlled Study می‌باشد.

آزمــون مــورد اســتفاده بــا اســتفاده از نرم‌افــزار، SPSS Paired T Test for independent samples of) GROUP group) انجام شد.

بنابرایــن بیماران هم در گروه کنتــرل (آب گریپ فروت) و هم در گروه شــاهد (آب) بودنــد و فاکتورهای خاص هــر بیمار در نتایج آزمایش کمتریــن تأثیر ممکن را داشــت و در ضمن هر بیمار در هنگام مطالعه از رژیم دارویی و غذایی یکسانی برخوردار بود.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-08]

فاکتورهـــای مهم تغذیـــه و داروهای مصرفـــی همزمان که نقش مهمی در تغییـــر فارماکوکنیتیک دارو دارند بـــه این ترتیب حذف گردیدند. جهـــت این مطالعه از آب گریپ فروت مهرام با Batch Number یکسان استفاده شد.

معیارهای ورود به مطالعه: معیار برای ورود به مطالعه سن بین ۵۰-۱۴ ســـال بود و انجام پیوند آلوژنیک ۱ تـــا ۶ ماه قبل مطالعه لازمه شـــرکت در این مطالعه بود، عملکرد ثابت کلیوی با ســـطح کراتنین 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.

بیمـــاران روز اول، دارو را همراه با ۱ لیوان (۲۵۰ ml) آب همزمان و همچنین یک لیوان آب (۲۵۰ ml) ۲ ســـاعت بعد از دارو مصرف می‌کردند و ۳/۵ و ۱۱/۵ ســـاعت بعد از آنها نمونه خونی (هر دفعه ۵ ml) گرفته می‌شـــد. به ترتیب (W-C۳,۵ و W C۱۱,۵-)، (W=Water) روز بعد دارو را همراه با ۱ لیوان (۲۵۰ ml) آب گریپ فروت همزمان و همچنین یک لیوان آب گریپ فروت ۲ ســـاعت بعد از دارو مصرف می‌کردند و ۳/۵ و ۱۱/۵ ساعت بعد نمونه خونی (هر دفعه ۵ ml) گرفته می‌شـــد. (GF-C۳,۵ و GF-C۱۱,۵)، (GF=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 C۳,۵ را برابر C max دانســـت و همینطور در اغلب مراکز پیوندی C۱۱,۵ سیکلوسپورین را برابر با (Cmin=CTrough) (حداقل غلظت خونی) می‌دانند. همزمان با گرفتن نمونه‌های ۳/۵ ســـاعت بعد از دارو فشـــار خون بیماران کنترل می‌گردد.

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 توســـط t-test با نرم افزار SPSS بررســـی گردید. ســـطح معناداری p< ۰,۰۵ تعیین شـــد. از بیست بیمار ۶ نفر زن و ۱۴ نفر مرد بودند.

فشـــار خون بیماران (هم فشار سیستولیک و هم فشار دیاستولیک) در مصرف همزمان دارو با آب گریپ فروت در مقایسه با آب دارای کاهـــش قابل ملاحظه از نظر آماری بود. به ترتیب ســـطح معنادار (p= ۰,۰۰۱ و p=۰,۰۱۲)

در این مطالعـــه گریپ فروت باعث یـــک افزایش واضح Cmax سیکلوســـپورین گردیـــد. میانگیـــن و انحـــراف معیـــار Cmax سیکلوســـپورین در زمـــان مصرف آب گریپ فـــروت همراه داروی سیکلوســـپورین خوراکـــی و ۲ ســـاعت بعـــد از آن (۲۱۵,۳۲۷ ± ۸۲۱,۵۵) نانوگرم در میلی‌لیتر و درزمان مصرف آب به همراه داروی سیکلوسپورین (۱۹۴,۲۹۲ ± ۵۷۸,۲۵) نانوگرم در میلی‌لیتر بود که از لحاظ آماری دارای سطح معنادار (P=۰,۰۰۱) بود، که افزایش ۴۲٪ را نشـــان می‌داد. در حالی که میانگین غلظت خونی سیکلوسپورین Cmin و انحراف معیار آن اگر چه با آب گریپ فرت (۱۷۳,۷۸۴ ± ۳۱۹) و با آب (۱۴۰,۹۶۳±۲۶۸,۲) نانوگرم در میلی‌لیتر بود که ۲۰٪ افزایش یافته بود. ولی در مقایســـه با آب از نظر آماری دارای سطح معنا داری نبود (p=۰,۳۱۶). میانگین فشار خون بیماران ۳/۵ ساعت بعداز 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.

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 ازنرم افزار (SPSS) t test for independent samples of GROUP group

متغییر	آب SD ± متوسط	گریپ فروت SD ± متوسط	P Value
متوسط غلظت حداقل(C_{min}) ng/ml	۲۶۸/۲ ± ۱۴۰/۹۶۳	۳۱۹ ± ۱۷۳/۷۸۴	۰/۳۱۶
متوسط غلظت حداکثر (C_{max}) ng/ml	۵۷۸/۲۵ ± ۱۹۴/۲۹۲	۸۲۱/۵۵ ± ۲۱۵	۰/۰۰۱
متوسط فشارخون سیستولیک SBP (mmHg)	۱۱۹/۵ ± ۱۵/۳۸	۱۰۳/۵ ± ۱۳/۴۸	۰/۰۰۱
متوسط فشارخون دیاستولیکDBP (mmHg)	۷۹/۷۵ ± ۱۱/۵۲۵	۶۹/۵ ± ۱۳/۰۶۹	۰/۰۱۲

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-08]

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه اثبات کرد که مصرف آب گریپ فروت بطرز مشخصی در C max داروی سیکلوسپورین افزایش ایجاد می‌کند. (۴۲٪ افزایش در C۳,۵ ساعت).

در مورد Cmin با اینکه تفاوت آماری قابل ملاحظه نبود ولی ۲۰٪ افزایش در C۱۱,۵ سیکلوسپورین در مصرف همزمان آب گریپ فروت نشانه تأثیر هر چند اندک آن می‌باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Yi-min و Flanigan 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 Cmax و متوسط AUC به ترتیب ۱۰٪ و ۴۷٪ گردید. گزارشات دیگر افزایش Cmax 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/مرکبات	نتیجه	توضیح
۶	۱۱ بیمار پیوند کلیه ۷ مرد و ۴ زن	خوراکی ۱۵۰-۳۵۰ 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	خوراکی۷/۵ mg/ day 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 افزایشAUC	در یک شخص کاهش در AUC و عدم تغییر در C_{max}
۹	۱۲ بیمار پیوند کلیه ۸ مرد و ۳ زن	۱۲۵-۵۰۰ mg/ day	آب گریپ فروت چند دوز آب چند دوز	افزایش C_{max} AUC و C_{min} و $t_{۱/۲}$ 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	-
۱۱و۱۲	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 ۳۰۰mg 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 روده‌ای می‌باشد بدون اینکه روی نیمه عمر حذف اثری داشته باشد. (مطالعات سابق) این نتایج حمایت‌کننده نظریه اثر اجزاء آب گریپ فروت بر مهار Cyp۳A۴ روده‌ای با پایه مکانیسمی غیر فعال کردن از طریق مهار رقابتی می‌باشد [۱].

بر طبق گزارش Lown و همکاران، آب گریپ فروت با دوز

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-08]

مکرر باعث کاهش انتخابی پروتئین Cyp۳A۴ و Cyp۳A۵ در سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای می‌شود و روی mRNA این سلول‌ها اثری ندارد شروع این غیر فعال‌سازی سریع است و ۲۴ ساعت بیشتر به طول می‌انجامد [۱۶].

در گزارش دیگر فورانوکومارین‌ها مثل ۶ و۷ دی هیدروکسی برگاموتین بیشتر از فلاونوئیدها مثل Naringine مسئول تداخلات دارویی‌اند [۲].

تغییرات در فاکتورهای فارماکوکینتیک ممکن است توسط جذب روده‌ای سیکلوسپورین نیز توضیح داده شود که تحت تأثیر فاکتورهای زیادی مثل فرمولاسیون‌ها– غذاهای مصرفی گلیکوپروتئین– p باشد [۱].

در مطالعه Yi-min و Flanigan سطح خونی متابولیت‌های M۱ و M۱۷ توسط HPLC سنجیده شده بود که نتایج بسیار جالبی داشت. C max متابولیت M۱، در مصرف آب گریپ فروت ۲۸٪ کاهش و AUC آن ۱۵٪ کاهش یافته بود، در حالی که C max و AUC مربوط به M۱۷ تغییر قابل ملاحظه‌ای نشان نمی‌داد. چیزی که در این مطالعه پیشنهاد شده بود وجود محل‌های متفاوت برای تشکیل متابولیت M۱ و متابولیت M۱۷ بود. احتمالاً محل تشکیل M۱ در دیواره روده کوچک و محل تشکیل M۱۷ هپاتوسیت‌های کبدی می‌باشد [۱].

متابولیت M۱ مسئول سمیت عصبی و سمیت کبدی دارو شناخته شده است.

در مطالعه Hollander این فاکتورها Cmax و AUC متابولیت‌ها کاهش قابل ملاحظه‌ای نیافت ولی متوسط نسبت متابولیت‌ها 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].

مصرف آب گریپ فروت همراه داروها روشی جذاب برای کاهش قیمت دوره درمان با داروهای گران قیمت که سوبسترای Cyp۳A۴ نیز هستند– مثل سیکلوسپورین– می‌باشد [۱۴]. در برخی مطالعات با توجه به افزایش C max و AUC کاهش دوز دارو به نصف میزان نیز امکان‌پذیر است و با بررسی هزینه درمان، کاهش قابل ملاحظه در قیمت را خواهیم داشت. کاهش هزینه درمان حتی در کشورهای پیشرفته با سرمایه‌های فراوان نیز تحت بررسی می‌باشد و مطالعات زیادی بر روی نحوه کاهش قیمت‌ها بسیاری در جریان می‌باشد که یکی از آنها داروی سیکلوسپورین است که به دلیل دشواری مراحل ساخت آن چون حاصل متابولیسمی نوعی قارچ به نام Tolypocladium inflatum gems می‌باشد، هزینه بسیاری را ایجاد می‌کند و در کشور سازنده نیز هزینه درمان با این دارو بسیار زیاد است. [۱۵و۱۲] با مصرف آب گریپ فروت همراه این دارو که در جلوگیری از رد پیوند بسیار مؤثر می‌باشد و کاهش دوز مناسب مصرف از نظر هزینه و مصرف ارز و همچنین به میزان زیادی از مخارج بیمار نیز کاسته می‌شود.

همچنین افزایش چربی خون و پرفشاری خونی ناشی از سیکلوسپورین تا حد قابل توجهی بامصرف آب گریپ فروت تعدیل می‌یابد که طبق این مطالعه با بررسی فشارخون بیماران هم فشار خون سیستولیک 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.

مراجع

1- Flanigan- M, et al. Effect of Grapefruit juice on the pharmacokinetics of mircoemulsion 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. Aug1997; 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.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-08]

5- Alldredge – Brian, et al. Appleton & Lange. Clinical Drug Data 1999; 269-72, 826.

6- Ducharme MP, et al.Trough Conectrations 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 Transplant1993; 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).

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-08]