



بررسی اثرات دیلتیازم در تعدیل دوز سیکلوسپورین در بیماران دریافت کننده کلیه پیوندی

دکتر نصرت اله ضرغامی^۱، دکتر سعید صمدزاده^۲، دکتر خدیجه مخدومی^۳

چکیده

پیش زمینه و هدف: داروهای بلوکه کننده کلسیم در موارد پیوند به طور وسیع مورد استفاده قرار می گیرند. فعالیت تنظیم کننده ایمنی آنها از طریق *In vitro* و *In vivo* نشان داده شده است. دیلتیازم به عنوان داروی بلوکه کننده کانال کلسیم اغلب در پروتکل های درمانی همراه با داروهای ایمنوساپرسیو، عمدتاً سیکلوسپورین و کورتیکوستروئیدها در پیوند ارگان، جهت کاهش دوز سیکلوسپورین با حفظ سطح مناسب سرمی آن مورد استفاده قرار می گیرد. لذا در این تحقیق سعی شده با استفاده از تداخل دارویی دیلتیازم با متابولیسیم کبدی سیکلوسپورین از دوز مصرفی سیکلوسپورین به علت گرانی و اثرات توکسیک آن روی کلیه پیوندی کاسته شود.

مواد و روش: در این بررسی ۲۳ بیمار دریافت کننده کلیه پیوندی در بخش پیوند کلیه بیمارستان امام خمینی ارومیه مورد مطالعه قرار گرفت. از بین آنان تعداد ۱۳ نفر (محدوده سنی ۵۵ - ۱۵) به عنوان گروه مطالعه تحت پروتکل درمانی تریپل تراپی شامل داروهای سیکلوسپورین، آزاتیوپرین، و پردنیزولون همراه با دیلتیازم خوراکی و تعداد ۱۰ نفر (محدوده سنی ۶۰ - ۱۸) به عنوان گروه شاهد فقط تحت درمان تریپل تراپی قرار گرفتند. تعداد ۲۴۳ سنجش سیکلوسپورین در طول زمان های ۰، ۵، ۱۰، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰، ۱۸۰ روز بعد از پیوند تحت شرایط استاندارد به روش RIA انجام گردید. در این مطالعه علاوه بر مقایسه سنجش سطح خونی سیکلوسپورین بین دو گروه، دوز تجویزی سیکلوسپورین، هزینه درمان با سیکلوسپورین، GFR (برای ارزیابی نفروتوکسیسیته) و سطح آنزیم های کبدی، (SGPT, AIP) نیز بین دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: سطح خونی سیکلوسپورین در بیمارانی که دیلتیازم دریافت می کردند به طور معنی داری بالاتر از سطح خونی آن در بیمارانی بود که فقط سیکلوسپورین دریافت می نمودند ($p > 0.05$). دوز تجویز شده سیکلوسپورین تا حدود ۲۵٪ کاهش یافت که معادل حداقل ۶۳۸ دلار میزان صرفه جوئی ارزی به ازای هر بیمار در طول یکسال درمان با سیکلوسپورین می باشد. میزان فیلتراسیون گلومرولی به عنوان معیاری برای ارزیابی نفروتوکسیسیته در گروه مورد مطالعه به طور معنی داری بالاتر از گروه شاهد بود که نشانگر نفروتوکسیسیته کمتر در گروه مورد مطالعه است ($p > 0.05$). سطح خونی آنزیم های کبدی بین دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی داری را نشان نداد ($p > 0.05$).
بحث و نتیجه گیری: با توجه به نتایج به دست آمده می توان به استفاده بالینی از اثرات مفید دیلتیازم بر روی کلیه پیوندی امیدوار بود. کاهش نفروتوکسیسیته سیکلوسپورین و افزایش سطح خونی آن و در نتیجه کاهش دوز تجویزی از نتایج به دست آمده در این پژوهش است.

کل واژگان: سیکلوسپورین، دیلتیازم، پیوند کلیه

مجله پزشکی ارومیه، سال چهاردهم، شماره اول، ص ۳۹-۳۲، بهار ۱۳۸۲

آدرس مکاتبه: ارومیه، گروه ارولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی، دکتر سعید صمدزاده

۱- استادیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۲- دانشیار گروه ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۳- استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه

مساله مهمی که گریبانگیر بیماران دریافت کننده پیوند کلیه می باشد این است که این بیماران برای حفظ کلیه های پیوندی و جلوگیری از رد پیوند ناگزیرند که از داروهای تضعیف کننده ایمنی (ایمنوساپرسیو) استفاده کنند. از جمله روش های رایج این نوع درمان تریپل تراپی با استفاده از سه داروی آزاتیوپرین، سیکلوسپورین A و پردنیزون / پردنیزولون می باشد که البته این درمان هم عوارض خاص خودش از جمله مستعد ساختن بیمار به عفونت را در پی خواهد داشت. واقعیت این است که بسیاری از مراکز پیوند در جهان در حال حاضر به طور روتین از داروهایی که تحت عنوان داروهای تعدیل کننده سیکلوسپورین A^۱ شناخته شده اند در جهت کاهش دوزازسیکلوسپورین با حفظ سطح مناسب سرمی آن استفاده می کنند. یکی از شناخته شده ترین داروهای این دسته که به وفور از آن استفاده می شود داروی دپلتیازم است که از دسته بلوکرهای کانال کلسیم بوده و در کنترل افزایش فشارخون کاربرد دارد. دپلتیازم دارای اثرات آنتی نفروتوکسیک نیز می باشد به طوری که در یک مطالعه که بیوپسی کلیه از ۲۱ بیمار پیوندی در روز اول و ۳ ماه بعد از آن به عمل آمد، افزایش ضخامت دیواره آرتریول ها پس از ۳ ماه نسبت به روز اول در افرادی که فقط سیکلوسپورین A دریافت کرده بودند دیده شد. از آنجائی که نفروتوکسیسیته CSA و یارد مزمن واسکولر در ارتباط با افزایش ضخامت دیواره آرتریول ها می باشد، پیشنهاد گردید که تفاوت های مشاهده شده می تواند نشان دهنده نقش محافظتی دپلتیازم بر روی آرتریول های کلیه باشد (۱). مطالعه ای که توسط دامبروسو^۲ و همکاران انجام گردید اثرات

مستقیم ایمنوساپرسیو دپلتیازم را در دوزهای بالاتر از حد درمانی در شرایط *In vitro* نشان دادند ولی در ترکیب با سیکلوسپورین این خاصیت در دوزهای پائین تر مشاهده گردید و پیشنهاد گردید که این اثر دپلتیازم می تواند توجیه کننده اثرات امیدوار کننده آن در استفاده بالینی باشد (۲).

با وجود داروهای ایمنوساپرسیو جدیدتر از جمله سیکلوسپورین و آنتی بادی های مونوکلونال مساله رد پیوند همچنان یک مشکل اساسی باقی مانده است. سیکلوسپورین امروز به عنوان یکی از اصلی ترین داروهای ایمنوساپرسیو در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه شناخته شده است (۹-۳). با این حال استفاده از این دارو با مشکلاتی همراه بوده است که از جمله می توان به دو مشکل اصلی اشاره کرد که عبارتند از: ۱- گرانی دارو ۲- اثرات توکسیک بر روی کلیه پیوندی. لذا مطالعات انجام یافته توسط مارتین^۳ و همکاران نشان داد که دپلتیازم سبب کاهش متابولیس CSA و در نتیجه افزایش سطح خونی آن در بیماران پیوندی می گردد. در نتیجه این بیماران با مصرف دوزهای پائین تر سیکلوسپورین A با کاهش در عوارض دارو و هزینه آن مواجه گردیدند به طوری که دوزهای لازم سیکلوسپورین A برای رسیدن به سطح درمانی لازم به میزان ۵۰ - ۳۰٪ کاهش یافت (۱۰). لذا با توجه به اهمیت موضوع، این تحقیق با هدف بررسی اثرات دپلتیازم بر روی تعدیل دوز سیکلوسپورین به ویژه از نظر کاهش نفروتوکسیسیته ناشی از CSA و هم چنین کاهش هزینه های درمانی بیماران پیوند کلیه انجام گردید.

مواد و روش

این مطالعه از نوع آینده نگر کاربردی است، جامعه هدف شامل بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که از سال ۱۳۷۸ لغایت ۱۳۷۹ در بیمارستان امام خمینی ارومیه تحت پیوند کلیه قرار گرفته اند می باشند. داروهای مورد نیاز استفاده بیماران از قبیل داروی دپلتیازم (تنظیم دوز برحسب فشارخون) آزاتیوپرین

1. CSA Sparing Agent
2. Dambrosio
3. Martin

خون تام به کمک آنتی بادی های مونوکلونال کاملاً اختصاصی به روش RIA اندازه گیری می شد که فقط مختص سنجش سیکلوسپورین می باشد و در نتیجه در اندازه گیری سطح خونی سیکلوسپورین تداخلات آزمایشگاهی وجود نداشت پس از دریافت پاسخ آزمایش ها، دوز سیکلوسپورین برحسب نیاز تغییر داده می شد به طوری که سطح خونی آن در محدوده درمانی (۳۰۰-۱۰۰ mg/kg) باقی بماند. در این مطالعه، مشاهدات از نوع غیرجفت بوده و از آزمون برای مقایسه داده های کمی به دست آمده از دو گروه استفاده شد.

نتایج

در این بررسی ۲۳ مورد بیمار دریافت کننده کلیه پیوندی برای نشان دادن اثرات تعدیلی داروی بلوکه کننده کانال کلسیم، دیلتیازم، روی سیکلوسپورین مورد مطالعه قرار گرفت. تعداد ۱۰ نفر تحت پروتکل درمانی ایمونوساپرسیو تریپل تراپی همراه با مصرف داروهای دیلتیازم بودند (گروه مورد مطالعه) و تعداد ۱۳ نفر تحت همان پروتکل اما بدون دریافت دیلتیازم بودند (گروه شاهد). سطح خونی سیکلوسپورین بیماران در طی زمان های مختلف اندازه گیری گردید و نتایج حاصله نشان داد که سطح خونی سیکلوسپورین در بیمارانی که دیلتیازم دریافت می کردند به طور قابل توجهی بالاتر از سطح خونی آن در بیمارانی بود که فقط سیکلوسپورین دریافت می نمودند و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p > 0.05$) (جدول شماره ۱ و نمودار ۱) و این امر ناشی از اثر دیلتیازم در کاهش سرعت متابولیسم سیکلوسپورین یا به علت تفاوت دوز داروی تجویزی بین این دو گروه می تواند باشد. همچنین دوز تجویزی داروی سیکلوسپورین که با توجه به نتایج سنجش خونی آن در بیماران هر دو گروه تنظیم می گردید در مقایسه دو گروه مشخص شد که بیمارانی که دیلتیازم به همراه سیکلوسپورین دریافت می کردند، دوز تجویز شده سیکلوسپورین تا حد ۲۵٪ کاهش یافت و این درصد کاهش بین دو گروه قابل توجه بوده و از نظر

(۲ mg / kg)، پردنیزون (۱ mg / kg) که از داخل کشور فراهم گردیدند و سیکلوسپورین (۸ mg/kg) که از نوع کانسوپرن و از کشور چک تهیه گردیده بود. سنجش سطح خونی سیکلوسپورین با استفاده از کیت های رادیوایمنوتک کانادا^۱ انجام گردید. برای اندازه گیری آنزیم های کبدی SGPT, SGOT و ALP از کیت های آنزیماتیک ساخت کارخانه پارس آزمون و برای اندازه گیری اوره و کراتینین از کیت های ساخت کارخانه من استفاده گردید. در این مطالعه کلاً ۲۳ نفر دریافت کننده کلیه پیوندی تحت بررسی قرار گرفتند که ۱۰ نفر به عنوان گروه مطالعه و ۱۳ نفر به عنوان گروه شاهد بود که جمعا ۲۴۳ مورد سنجش خونی سیکلوسپورین در مورد آنها به عمل آمد (۱۰۲ مورد آن مربوط به گروه مطالعه و ۱۴۱ مورد مربوط به گروه شاهد بود). محدوده سنی گروه مطالعه ۵۵-۱۵ سال با میانگین سنی ۳۵/۵ بود و محدوده سنی گروه شاهد ۶۰-۱۸ با میانگین سنی ۳۳/۸ بود. بیماران به مدت ۶ ماه تحت نظر قرار گرفتند. در هر دو گروه جهت درمان ایمونوساپرسیو از تریپل تراپی مرسوم (آزاتیوپرین - پردنیزون - سیکلوسپورین) استفاده شده است. در گروه مورد مطالعه، علاوه بر تریپل تراپی مرسوم، دیلتیازم نیز از اولین روز قبل از پیوند شروع شد. دوز تجویز دیلتیازم در هر بیمار با توجه به فشار خون بیمار تنظیم می گردید. (از ۳۰ mg هر ۸ ساعت تا ۶۰ mg هر ۶ ساعت). برای تعیین سطح خونی سیکلوسپورین، در هر دو گروه در روزهای ۵، ۱۰، ۲۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰، ۱۸۰ روز بعد از عمل، در ساعت ۸ صبح به طور ناشتا و یکساعت قبل از دریافت دوز صبحگاهی سیکلوسپورین ۴CC از خون وریدی گرفته شده و سریعاً برای تعیین سطح خونی به آزمایشگاه ارسال می گردید و علاوه بر آن به طور یک روز در میزان اوره و کراتینین و هر ۳-۴ روز یکبار آنزیمهای کبدی بیماران اندازه گیری می شد. سطح سیکلوسپورین در

1. Immunotech, Canada

می‌باشد بر خلاف تجربیات گسترده و وسیع با این عامل گرانبها، هنوز تعدادی از مسائل قابل بحث باقی مانده است از جمله این موارد استفاده از عوامل کاهنده دارویی است که سبب کاهش توکسیسیته، دوز تجویزی سیکلوسپورین، ویژگی روشهای اندازه گیری و مقادیر محدوده درمانی در بیماران دریافت کننده ایمنوساپرسیو می شود (۱۱). مطالعات زیادی در ارتباط با داروهای پائین آورنده دوز سیکلوسپورین که تحت عنوان داروهای تعدیل کننده سیکلوسپورین^۱ شناخته شده اند در مراکز مختلف پیوند جهان انجام گردیده است (۱).

مارتین و همکاران (۱۹۹۹) ارزش کلینیکی و اقتصادی داروها مداخله کننده با سیکلوسپورین را مورد بررسی قرار دادند. آنها نشان داده اند که داروهای ضد قارح آزول، کتوکوتازول، فلوکوتازول، ایتر کونادول، بلوک کننده های کانال کلسیم، دیلتیازم، وراپامیل، نیکاردیپین، آنتی باکتریال های ماکرولید، اریترومایسین و ترکیبات مربوطه می توانند با سیکلوسپورین تداخل ایجاد نمایند. اگر چه تمام این داروها در صورت استفاده توام با سیکلوسپورین سبب افزایش غلظت آن می گردند ولی به نظر می رسد کتوکوتازول و دیلتیازم بهترین کاندید از جهت استفاده توام با سیکلوسپورین برای کاهش فشارهای مالی ایمنوساپرسیو تراپی و بدون تهدید سلامتی بیماران باشد (۱۲).

بلک^۲ و همکاران (۱۹۹۶) نشان دادند که دیلتیازم سبب افزایش غلظت های خونی متابولیت های حلقوی سیکلوسپورین در مردان و زنان دریافت کننده پیوند آلوگرافت کلیه می گردد. به طوری که تجویز توام سیکلوسپورین با دیلتیازم منجر به افزایش ۱/۶ برابر سطح زیرمنحنی سیکلوسپورین (۰، ۱۲ ساعت) و ۱/۷ برابر افزایش سطح زیر منحنی متابولیت های سیکلوسپورین (۰،

آماری این اختلاف معنی دار بود ($p > 0.05$) (جدول شماره ۱ و نمودار ۲) و با توجه به اینکه سیکلوسپورین از کشورهای خارجی وارد می شود و با یارانه قابل توجهی در اختیار بیماران قرار می گیرد، ۲۵٪ کاهش در دوز مصرفی سبب همین مقدار صرفه جویی ارز خواهد شد. برای سنجش نفروتوکسیسیته دوزهای تجویزی سیکلوسپورین ارزیابی فیلتراسیون گلومرولی صورت گرفت به طوری که میزان بالای آن نفروتوکسیسیته پائین و میزان فیلتراسیون گلومرولی پائین نفروتوکسیسیته بالا را نشان می دهد. نتایج به دست آمده نشان داد که بیماران دریافت کننده کلیه پیوندی در گروه مورد مطالعه دارای فیلتراسیون بالاتر از افراد گروه شاهد بودند و این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p > 0.05$) (جدول شماره ۱ و نمودار ۳). با توجه به اثر تنگ کننده سیکلوسپورین B روی آرتریول های آوران کلیه و این نکته که دیلتیازم قادر است با کاستن از ورود یون کلسیم به داخل سلول ها در طی فاز ایسکمی و پرفیوزن محدود از تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و احتمالاً از تولید ترومبوکسان که باعث انقباض عروق می شود، جلوگیری کند می توان افزایش فیلتراسیون در گروه مورد مطالعه را به اثرات آنتی نفروتوکسیسیته، دیلتیازم، نسبت داد. در طی این مطالعه بین مقادیر آنزیم های کبدی در گروه مورد مطالعه و گروه شاهد اختلاف معنی داری مشاهده نشد و به طور کلی می توان گفت که بیماران گروه مورد مطالعه که سیکلوسپورین به همراه دیلتیازم دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه شاهد که فقط سیکلوسپورین دریافت کرده اند سطح خونی بالاتری از این دارو را نشان دادند در حالی که همزمان نفروتوکسیسیته در این بیماران کاهش یافته بود (جدول ۱ و نمودار ۳).

بحث

از زمان کشف داروی سیکلوسپورین در سال ۱۹۷۰ و استفاده بالینی آن در سال ۱۹۷۸، این دارو از مهمترین داروهای ایمنوساپرسیو استفاده شده جهت جلوگیری از رد پیوند اعضا

1. Cyclosporine Sparring Agents

2 - Bleck

پائین آورده (کاهش در عوارض دارو) و سبب کاهش در هزینه های داروی CSA نیز می گردد، هم چنین سبب بهبود فیلتراسیون گلوبولینی بیماران در مقایسه با گروه کنترل گردید (جدول ۱ و نمودار ۳). مطالعه ای که توسط تامر^۳ و همکاران (۱۹۹۸) صورت گرفت در سال هزینه درمانی مصرف سیکلوسپورین را برای هر بیمار پیوند کلیه (فقط دریافت سیکلوسپورین) ۴۳-۳۵٪ از تقریباً ۱۹۵۰۰ - ۱۷۰۰۰ دلار هزینه سالانه بهداشت و درمان را برآورد کردند که با ارزیابی تاثیرات مصرف دپلتیازم بر روی میزان مصرف سیکلوسپورین ۱۵۲۰ دلار یا ۲۸٪ به ازای هر بیمار در سال صرفه جویی نشان دادند (۱۵). در این بررسی این نتیجه حاصل گردید که استفاده هم زمان دپلتیازم و سیکلوسپورین سبب کاهش حدود ۲۵٪ ادر دوز تجویزی سیکلوسپورین می گردد که معادل حداقل ۶۳۸ دلار در سال برای هر بیمار می باشد (جدول ۱ و نمودار ۲).

با توجه به مطالب ذکر شده می توان به استفاده بالینی از اثرات مفید دپلتیازم بر روی کلیه پیوندی امیدوار بود در ضمن کاهش نفروتوکسیسته سیکلوسپورین و افزایش سطح خونی آن که سبب کاهش دوز تجویزی می شود، از نتایج به دست آمده در این مطالعه بود. با توجه به ارزش بالای کلیه پیوندی و اهمیت بالای حفظ آن و اینکه درصد موفقیت پیوند دوم (در صورت رد پیوند اول) تا حد زیادی پایین تر از پیوند اول است، ارزش اثرات آنتی نفروتوکسیسته دپلتیازم بیش از پیش مشخص می شود. با توجه به بی بضاعت بودن اکثر افراد دریافت کننده کلیه پیوندی و ارزیابی بالای این دارو برای کشور، گام اقتصادی مهمی چه برای تک تک افراد و چه برای بودجه ارزی کشور برداشته شده است. پیشنهاد می گردد که اگر از فرم های دیگر سیکلوسپورین نظیر ساندیمون و هم چنین از سایر

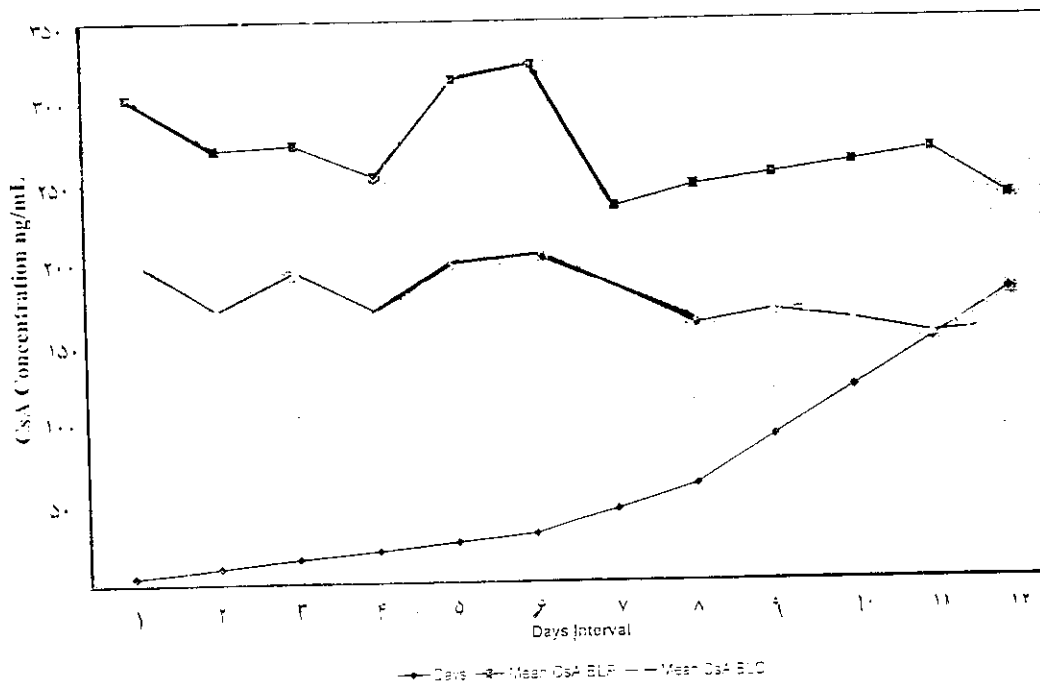
۱۲ ساعت) گردید (۱۲). اسپرشنایدر^۱ و همکاران (۱۹۹۷) با مطالعه بر روی ۵۱ بیمار دریافت کننده پیوند آلوگرافت دریافتند که دپلتیازم دوزهای لازم سیکلوسپورین را برای رسیدن به سطح درمانی لازم به میزان ۵۰-۳۰٪ کاهش می دهد (۹). ردی چو^۲ (۲۰۰۰) گزارش کرده اند که یکی از مشکلات عمده مصرف طولانی مدت سیکلوسپورین A اثرات عوارض جانبی مختلف به ویژه نفروتوکسیک آن می باشد که با ایجاد آزوکانستریکشن کلیوی و فشارخون سیستمیک همراه است و مهم ترین یافته هیستولوژیکی در کلیه ضایعات واسکولر در اندوتلیوم و سلول های عضله صاف می باشند و روی سال های توبولی پروکسیمال، آتروفی شدید، واکوتله شدن و ضخیم شدن لایه ممبران بازال می تواند ایجاد شود. مکانسم عمده آزوکانستر-یکشن را شامل ثانویه بودن نسبت به بیماری های اندوتلیوم، افزایش مواد آزوکانستریکتور نظیر اندوتلین ها، ترومبوکسان ها، رادیکال های آزاد و غیره و کاهش مواد آزودیلاتور مانند تیریک اکسید و پروستاگلاندین ها اشاره کرده اند. نفروتو-کسیستی حاد سیکلوسپورین ایجاد همودینامیک همراه با ضایعات جزئی هیستولوژیک می کند که البته با ادامه ندادن دارو ناپدید می گردد. اکثر مطالعات توسط محققان نشان می دهد که دوزهای بالای سیکلوسپورین A می تواند ضایعات کلیوی و عدم کفایت کلیوی ایجاد نمایند و به خاطر ارتباط بسیار فراوان آنها با ضایعات رد پیوند مزمن ارزیابی آنها در بیماران پیوندی بسیار مشکل است (۱۴ و ۱۳).

هم چنین ردی چو (۲۰۰۰) به نقش حفاظتی دپلتیازم در مقابل اثرات نفروتوکسیک سیکلوسپورین در بیماران پیوند کلیه اشاره کرده اند (۱۳). همان طوری که در بررسی ما نشان داده شد که دپلتیازم علاوه بر اثر در کاهش متابولیسم CSA و در نتیجه افزایش سطح خونی آن، نیاز به دوزهای سیکلوسپورین را

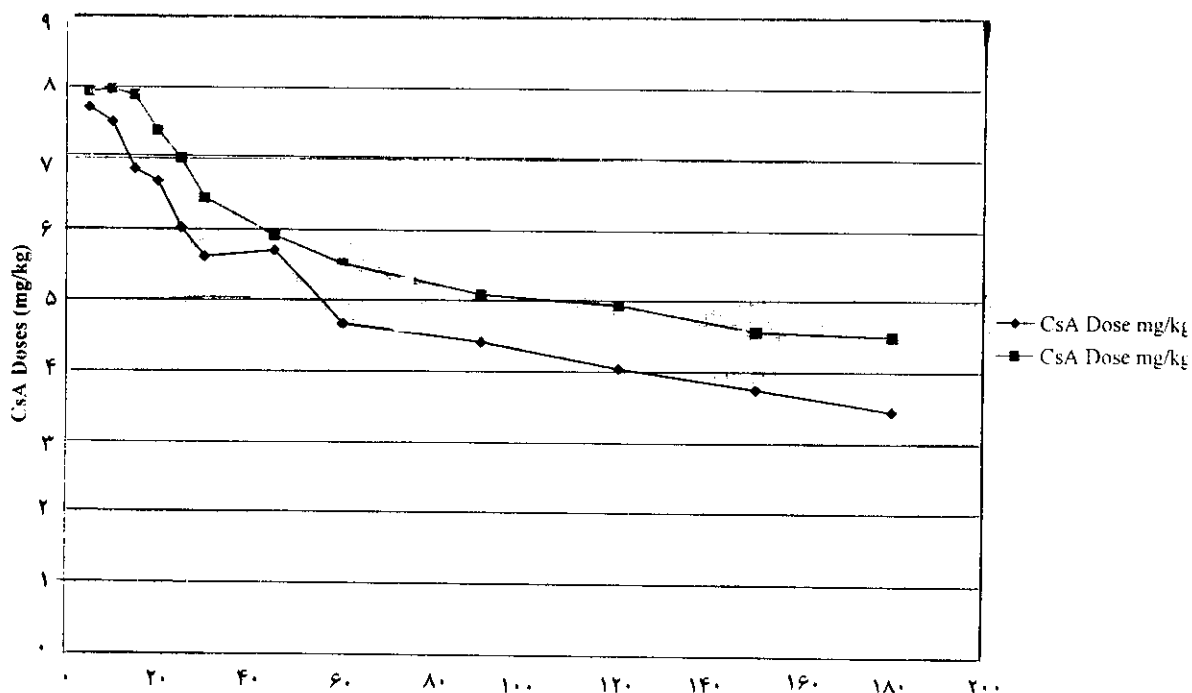
آنتاگونیست‌های کلسیم توام با سیکلوسپورین استفاده گردد، نتایج مطلوب‌تر و صرفه جویی ارزی بیشتری هم به دست آید.

جدول شماره ۱: مقایسه سطح خونی سیکلوسپورین، دوز سیکلوسپورین، میزان فیلتراسیون گلومرولی، و آنزیم‌های کبدی (SGOT, SGPT, ALP) در طول شش ماه بعد از پیوند در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه در افراد مورد مطالعه (دریافت دیلتیازم) و شاهد (بدون دریافت دیلتیازم).

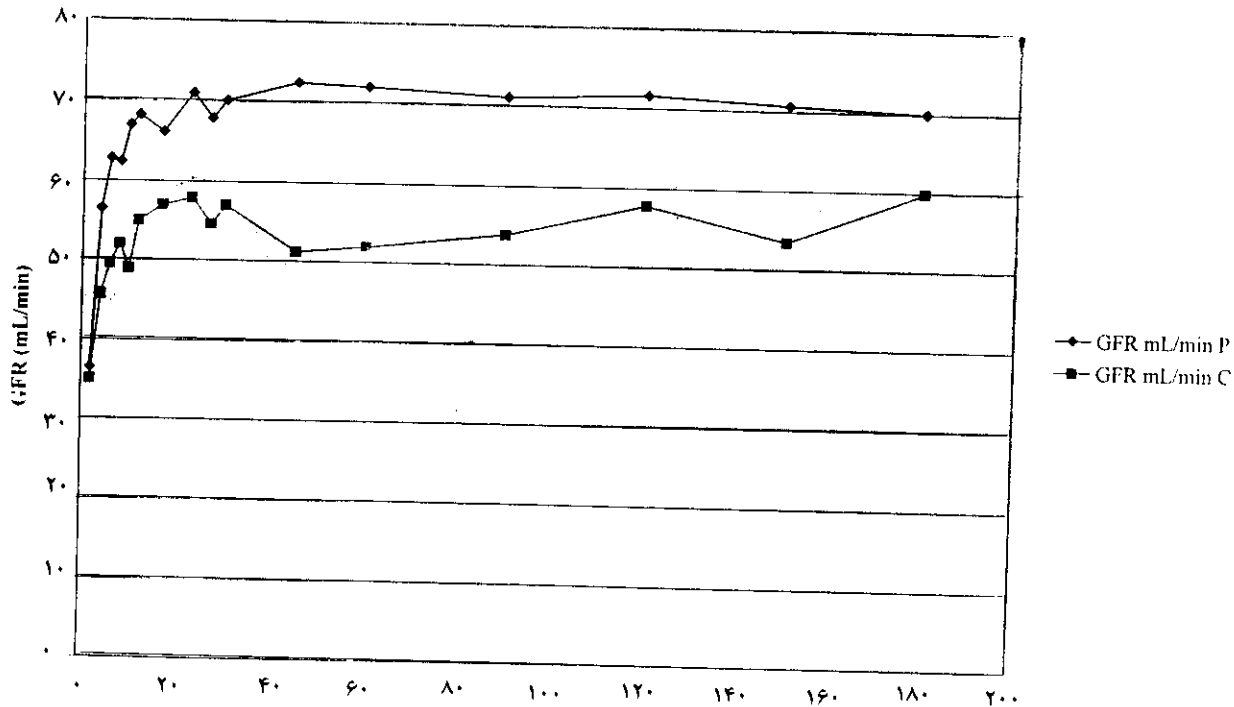
P-value	گروه شاهد (n = ۱۳) (Mean ± SD)	گروه مورد مطالعه (n = ۱۰) (Mean ± SD)	گروه شاخص
p<۰/۰۰۵	۱۸۳ ± ۷۶	۲۸۶/۴ ± ۷۶	سطح خونی سیکلوسپورین (ng/mL)
p<۰/۰۰۵	۶/۲۷ ± ۰/۲۷	۵/۴۴ ± ۰/۵۱	دوز سیکلوسپورین (mg/kg)
p<۰/۰۰۵	۵۲/۸ ± ۱۳/۴۳	۶۴/۸ ± ۱۲/۴۵	GFR
p<۰/۰۰۵	۲۰/۳ ± ۱۰	۲۰/۳ ± ۶/۱	SGOT
p<۰/۰۰۵	۲۴/۸ ± ۱۰/۳	۲۹/۶ ± ۱۰	SGPT
p<۰/۰۰۵	۱۴۳/۲ ± ۸۵	۱۱۷/۴ ± ۴۴/۱	ALP



نمودار ۱: تغییرات سطح خونی سیکلوسپورین در طول زمان ۱۸۰ روز بعد از دریافت کلیه پیوندی با و بدون تجویز دیلتیازم (گروه بیمار و کنترل)



نمودار ۲: تغییرات دوز دریافتی سیکلوسپورین در طول زمان ۱۸۰ روز بعد از دریافت کلیه پیوندی با و بدون تجویز دیلتیازم (گروه بیمار و کنترل)



نمودار ۳: تغییرات GFR در طی ۱۸۰ روز بعد از دریافت کلیه پیوندی با و بدون تجویز دیلتیازم (گروه بیمار و کنترل)

References

1. McDonald SP, Russ GR: Association between use of cyclosporine-sparing agents and outcome in kidney transplant recipients. *Kidney Int*, 2002, 61(6): 2259-65.
2. Dambrosio A, Giacomini E, Camponeschi B, Quintieri F: Diltiazem modulates monokine production in human mixed lymphocyte culture. *Transplantation*, 1998, 65(10): 1411-1413.
3. Thamer Chan K, Ray F, Vassalotti J, Kimmel PL: Drug use concomitant with cyclosporine immunosuppressive therapy for 3 years after renal transplantation, *Am J Kidney Dis*, 1998, 31(2): 283-920.
4. Jones E, Morris G, Mathew TH: Diltiazem-cyclosporine pharmacokinetic interaction –dose response relationship. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 44(5): 499-504.
5. Kasiske BL, Johnson HJ, Goerdts PJ, Heim-Duthoy KL, Rao VK, Dahl DC and etal: A randomized trial comparing cyclosporine induction with sequential therapy in renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis*, 1997, 30(5): 639-45.
6. Sketris LS: Effect of calcium-channel blockers on cyclosporine clearance and use in renal transplant patient. *Ann Pharmacother*, 1994, 28(11): 1227-31.
7. Reams GP: Do Calcium Channel blockers have renal protective effects? *Drugs-Aging*, 1994, 5(4): 263-87.
8. Baraldo M, Furlanot M, Puricelli C: No effect of clodronate on cyclosporine A blood level in heart transplant patients simultaneously treated with diltiazem and azathioprine. *Ther drug Monit*, 1994, 16(4): 435.
9. Sperchneider H, Wagner C, Korn A, Christians U: Effect of diltiazem on concentration of cyclosporine metabolism in Sandimmune and Neoral treated kidney transplant patients. *Med Klin*, 1997, 92(10): 589-96.
10. Martin JE, Daoud AJ, Schroeder TJ: The clinical and economic potential of cyclosporine drug interactions. *Pharmacoeconomics*, 1999, 15(4): 317-37.
11. Jones TE: The use of other drugs to allow a lower dosage of cyclosporine to be used, therapeutic and pharmacoeconomic considerations. *Clin pharmacokinet*, 1997, 32(5): 357-67.
12. Bleck JS, Thiesemann C, Kliem V, Christians U, Hecker H, Repp K and etal: Diltiazem increases blood concentrations of cyclized cyclosporine metabolites resulting in different cyclosporine metabolite patterns in stable male and female renal allograft recipients. *Br J Clin Pharmacol*, 1996, 41(6): 551-6.
13. Rodicio JL: Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: longterm trial in renal transplantation patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 35(3 suppl) S 7-11.
14. Jankauskiene A, Druskis V, and Laurinavicius A: Cyclosporine nephrotoxicity: associated allograft dysfunction at low trough concentration. *Clin nephrol*, 2001, 56(6): S27-9.
15. Thamer M, Chan JK, Ray NF, Vassalotti JA, Kimmel PL: Drug use concomitant with cyclosporine immunosuppressive therapy for 3 years after renal transplantation. *Am J kidney Dis*, 1998, 31(2): 283-92.