

● مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره شانزدهم، شماره ۳، ص ۱۹۷-۲۰۵، ۱۳۸۸

مقاله پژوهشی

ارزیابی اثرات آملودیپین و دیلتیازم در تعدیل دوز سیکلوسپورین با توجه به غلظت صبحگاهی و ساعت دوم در بیماران پیوند کلیه مرکز آموزشی - درمانی افضل‌پور کرمان در سال ۱۳۸۷

دکتر جلال آزمندیان^۱، دکتر سیده‌جنتی سهروردی^{۲*}، دکتر فرامرز فاضلی^۳، دکتر عباس اطمینان^۴، دکتر علی سرورام^۵، دکتر فرناز افضل^۶

خلاصه

مقدمه: افزایش فشارخون، هیپراوریسمی و سمیت کلیوی از عوارض شایع درمان با سیکلوسپورین در بیماران دریافت‌کننده کلیه پیوندی است. نتایج مطالعات گذشته نشان می‌دهد که داروهای مسدودکننده کانال کلسیمی می‌توانند در کاهش دوز سیکلوسپورین مصرفی مؤثر باشند. هدف از این مطالعه ارزیابی و مقایسه اثرات آملودیپین و دیلتیازم بر تعدیل دوز سیکلوسپورین با توجه به غلظت صبحگاهی (C₀) و ساعت دوم (C₂) در بیماران دریافت‌کننده کلیه پیوندی تحت درمان با سیکلوسپورین بود.

روش: این مطالعه مداخله‌ای تصادفی شده با کورسازی مشاهده‌کننده، بر روی ۱۲۰ بیمار دریافت‌کننده کلیه پیوندی تحت درمان با سیکلوسپورین در بخش پیوند کلیه بیمارستان افضل‌پور انجام شد. بیماران در یک گروه به مدت ۳ ماه آملودیپین (۵-۱۰ mg/day) و در گروه دیگر دیلتیازم (۹۰-۱۸۰ mg/day) دریافت کرده و سپس نتایج با گروه شاهد که داروی مسدودکننده کانال کلسیمی مصرف نمی‌کردند مقایسه شد. داده‌ها با آزمون‌های ANOVA، Post Hoc و Correlation تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: دیلتیازم به‌طور معنی‌داری دوز مورد نیاز سیکلوسپورین را به میزان ۲۰٪ یعنی از ۱۶۲/۰۳ ± ۴۰/۶ mg/dl به ۱۲۸/۵ ± ۲۵/۵ mg/dl کاهش داد (P=۰/۰۰۰). آملودیپین نیز دوز مورد نیاز را به ۱۴۰/۵ ± ۲۲/۳ mg/dl کاهش داد (۱۳٪) که از نظر آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۸). غلظت صبحگاهی سیکلوسپورین در بیمارانی که آملودیپین مصرف می‌کردند به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود (P=۰/۰۱۹). دیلتیازم همچنین منجر به کاهش معنی‌دار سطح کلسترول شد (P=۰/۰۲۷) اما سایر پارامترهای مورد بررسی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های آملودیپین یا دیلتیازم در مقایسه با گروه شاهد نداشت.

نتیجه‌گیری: دیلتیازم و آملودیپین در تجویز توأم با سیکلوسپورین به‌خوبی تحمل شده، عارضه سوئی بر عملکرد عضو پیوندی نداشته و ضربان قلب یا فشارخون را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. بنابراین از این دو داروی مسدودکننده کانال کلسیمی می‌توان به‌منظور کاهش دوز مورد نیاز تجویزی سیکلوسپورین، در بالین استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: سیکلوسپورین، دیلتیازم، آملودیپین، پیوند کلیه

۱- استادیار گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- استادیار داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس،

دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۳- استادیار ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان ۴- دستیار بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۵- دکتر داروساز

* نویسنده مسؤول، آدرس: دانشکده داروسازی، پردیزه دانشگاه علوم پزشکی، ابتدای جاده هفت باغ، کرمان • آدرس پست الکترونیک: smsohrevardi @ yahoo.com

پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱۱/۱۶

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۷/۱۰/۲۲

دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۷/۲۱

مقدمه

مصرف سیکلوسپورین میزان رد پیوند کلیه را کاهش می‌دهد (۱،۲). این دارو با مهار آنزیم calcineurin تولید و ترشح IL2 و سایر عوامل رشد را متوقف می‌کند. IL2 نقش اساسی در القای لنفوسیت‌های T cytotoxic و تمایز آنها دارد. از طرفی، سیکلوسپورین منجر به انقباض عروقی به‌ویژه در کلیه‌ها می‌گردد. مصرف طولانی مدت این دارو در اغلب بیماران موجب افزایش فشارخون شده و ۱۵٪ از بیماران در معرض آسیب دائمی کلیوی قرار گرفتند (۳). یافته اصلی هیستولوژیک در کلیه، ضایعات عروقی در اندوتلیوم و سلول‌های عضله صاف است. در سلول‌های توبول پروگزیمال، آتروفی شدید، واکوتلیزاسیون و ضخیم‌شدن غشای پایه دیده شده‌است (۴). همچنین هیپراوریسمی از عوارض شایع درمان با سیکلوسپورین است (۵). با توجه به کوتاهی محدوده درمانی سیکلوسپورین، اندازه‌گیری غلظت خونی آن جهت جلوگیری از رد پیوند و یا بروز عوارض ناشی از افزایش سطح سرمی دارو ضروری است. محدوده غلظت درمانی سیکلوسپورین در صورت استفاده از خون کامل و روش رادیوایمنواسی (RIA) برابر با ۵۰-۱۵۰ ng/ml برای غلظت صبحگاهی (C₀) و ۴۰۰-۶۰۰ ng/ml برای غلظت ساعت دوم (C₂) می‌باشد (۱). سیکلوسپورین از طریق آنزیم CYP3A4 موجود در کبد و جدار روده به چندین متابولیت با فعالیت کمتر تبدیل می‌شود (۶،۷). سیکلوسپورین می‌تواند موجب افزایش فشارخون و سمیت کلیوی در بیماران پیوندی شود (۸،۹).

داروهای مسدودکننده کانال کلسیمی به‌طور گسترده در درمان فشارخون بالای مرتبط با مصرف سیکلوسپورین استفاده می‌شوند چرا که می‌توانند از طریق گشاد کردن شریانچه‌ها و اوران، خاصیت ناتریورتیکی خود و با کاهش کلسیم داخل سلولی، باعث کاهش اثرات سمی ناشی از مصرف سیکلوسپورین شوند (۱۰). از طرف دیگر این داروها بقای طولانی مدت عضو پیوندی را بهبود بخشیده و

باعث کاهش بروز عملکرد تأخیری آن می‌شوند (۱۱). با توجه به اثر شناخته شده مهار آنزیمی و کاهش متابولیسم سیکلوسپورین توسط داروهای مانند دیلتیازم، آملودیپین و کتوکونازول، استفاده از این تداخل می‌تواند در کاهش دوز سیکلوسپورین مصرفی بیماران مفید واقع شود (۱۵-۱۰، ۶). از طرفی دیده شده‌است که آملودیپین (۲،۱۶) و دیلتیازم (۱۲) در کاهش عوارض کلیوی سیکلوسپورین نیز مؤثر بوده‌اند. مصرف توأم دیلتیازم و سیکلوسپورین، باعث کاهش چشمگیر هزینه درمانی سالیانه هر بیمار شده، در حالیکه منجر به ایجاد عوارض جانبی، افزایش طول مدت بستری و ویزیت سرپایی و کاهش کیفیت زندگی نمی‌گردد (۸،۹).

تاکنون برای پایش سیکلوسپورین از غلظت تراف دارو (قبل از تجویز دوز صبحگاهی) استفاده می‌شده‌است (۱۷) ولی اخیراً دریافته‌اند که غلظت پیک (دو ساعت پس از مصرف دارو) بهتر از غلظت تراف می‌تواند منعکس‌کننده پیش‌آگهی بیمار و پایش درمان باشد (۱۸،۱۹). اهمیت اندازه‌گیری غلظت پیک به‌جای غلظت تراف، موضوعی است که به‌تازگی مورد توجه قرار گرفته‌است و در مطالعات دیگری که به تأثیر دیلتیازم و آملودیپین و دیگر داروها بر متابولیسم سیکلوسپورین پرداخته‌اند، فقط غلظت تراف، اندازه‌گیری شده‌است (۲۱، ۲۰، ۱۲، ۸). علاوه بر آن، رژیم دارویی اساسی بیماران پیوند کلیه در کشور نیز تغییر کرده و به‌جای آزاتیوپرین از مایکوفنولات موفتیل استفاده می‌شود.

با توجه به اینکه برخی از بیماران برادیکارد بوده و قادر به تحمل دیلتیازم نیستند، آملودیپین جایگزین مناسبی به‌نظر می‌رسد (۲،۱۶).

این مطالعه مداخله‌ای تصادفی شده، به‌منظور ارزیابی اثرات دو داروی آملودیپین و دیلتیازم بر میزان مصرفی سیکلوسپورین در بیماران دریافت‌کننده کلیه پیوندی، و مقایسه اثرات این دو دارو با یکدیگر انجام شده‌است.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بود که در بخش فوق تخصصی پیوند کلیه مرکز آموزشی درمانی افضل‌پور کرمان و از دی‌ماه ۱۳۸۶ تا شهریور ۱۳۸۷ انجام شد. روش نمونه‌گیری از نوع در دسترس بود. بدین صورت که بیمارانی که تحت عمل پیوند آلوگرافت کلیه قرار گرفته بودند، در صورتی که $BP > 100/60$ mmHg و $PR > 50$ /min داشتند، پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. بیمارانی که در طول ۳ ماه گذشته هر دارویی که می‌توانست با متابولیسم سیکلوسپورین تداخل ایجاد کند مصرف کرده بودند، بیمارانی که بیماری زمینه‌ای کنترل نشده (شامل بیماری‌های قلبی و ریوی، اختلالات نورولوژیک، بیماری‌های کبدی، اختلالات گوارشی) و یا یافته‌های هماتولوژیک یا بیوشیمیایی غیرطبیعی داشتند (به استثنای مواردی که مربوط به نارسایی کلیوی می‌شود) و بیمارانی که دچار Acute rejection در کلیه پیوندی شدند از مطالعه خارج شدند. بیماران به روش بلوکی و به صورت تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. بیماران گروه A یا شاهد (۲۹ نفر) بلافاصله پس از پیوند از ابتدا فقط داروی سیکلوسپورین با دوز $3-5$ mg/kg در روز را دریافت کردند (۱). بیماران گروه B (۴۲ نفر) پس از پیوند از ابتدا، علاوه بر سیکلوسپورین، داروی آملودیپین نیز دریافت کردند. آملودیپین ابتدا با دوز 5 mg در روز شروع شد و براساس کنترل فشارخون تا دوز حداکثر 10 mg در روز افزایش یافت. بیماران گروه C (۴۹ نفر) پس از پیوند از ابتدا علاوه بر داروی سیکلوسپورین، داروی دیلتیازم نیز دریافت کردند. دوز شروع دیلتیازم 90 mg در روز بود که با توجه به کنترل فشارخون تا دوز حداکثر 180 mg در روز افزایش یافت. برای جلوگیری از اثرات نفروتوکسیک و ایجادکننده فشارخون بالا و رسیدن هر گونه آسیبی به بیمار و بنا به نظر کمیته اخلاق، داروی سیکلوسپورین در گروه B و C با دوزی معادل ۲۵٪ کمتر از دوز گروه A شروع شد.

لازم به ذکر است عدد ۲۵٪ به صورت تجربی و تقریبی توسط پزشک معالج این بیماران به دست آمده بود چون در این مرکز پیوند کلیه به‌طور روتین از دیلتیازم برای افزایش سطح سیکلوسپورین استفاده می‌شده است ولی تحقیق علمی به این صورت برای تعیین مقدار دقیق در تعدیل دوز سیکلوسپورین انجام نشده بود و استفاده از آملودیپین نیز به این منظور برای اولین بار بود که انجام می‌گرفت.

تمامی بیماران به همراه سیکلوسپورین، داروی موفتیل مایکوفنولات (Cellcept®) به صورت 1000 mg، دو بار در روز و قرص پردنیزولون $5-7/5$ mg در روز را بر اساس پروتکل دارویی پیوند کلیه مصرف می‌کردند (۱). کلیه مراحل آزمایش و درج نتایج توسط افرادی انجام گرفت که از نحوه گروه‌بندی بیماران اطلاع نداشتند.

در هر سه گروه از بیماران، سطح سرمی سیکلوسپورین شامل غلظت صبحگاهی و ساعت دوم به صورت هفتگی اندازه‌گیری شده و بر اساس غلظت ساعت دوم دوز سیکلوسپورین افزایش یا کاهش داده شد تا سطح سرمی دارو در محدوده $400-600$ ng/ml قرار گیرد (۱). این کار به صورت هفتگی به مدت ۳ ماه برای کنترل دقیق بیماران و جلوگیری از هرگونه عوارض ناشی از دارو یا پیوند انجام شد. بعد از گذشت ۳ ماه از پیوند و گذشتن از مرحله حاد، سطح سرمی سیکلوسپورین، قندخون ناشتا، اسیداوریک، فسفر، کلسیم، اوره، کراتینین، تری‌گلیسرید، کلسترول و فشارخون بیماران، برای چندمین بار متوالی، مورد سنجش قرار گرفت و اطلاعات حاصل از آن برای آنالیز آماری استفاده شد. لازم به ذکر است داده‌هایی که به صورت روتین و هفتگی اعم از سطح سیکلوسپورین و یا سایر یافته‌های آزمایشگاهی از بیماران در طول ۳ ماه اول پس از پیوند به دست آمد تنها برای پایش درمان استفاده شد و نقشی در آنالیز آماری نداشت.

بعد از جمع‌آوری داده‌ها، برای تجزیه و تحلیل آماری، پس از تعیین شاخص‌های توصیفی مرکزی و پراکندگی، از

مزمین پیوند شده بودند، بدون بروز هیچ گونه عارضه جدی، مطالعه را به پایان رساندند. بیماران در محدوده سنی ۶۸-۱۴ سال قرار داشتند و میانگین سنی آنها $40/3 \pm 13/32$ سال بود. داده‌های متغیرهای بالینی بیماران در خاتمه مطالعه، در جدول ۱ به تفکیک گروه‌ها آورده شده است. در مجموع $66/7\%$ (۸۰ نفر) از بیماران مرد و $33/3\%$ (۴۰ نفر) زن بودند. آزمون ANOVA تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر سن و جنس نشان نداد. در مورد سایر متغیرهای مورد بررسی به استثنای دوز مصرفی سیکلوسپورین، غلظت C_0 سیکلوسپورین و میزان کلسترول سرم، تفاوت آماری مشاهده شده بین گروه‌ها معنی‌دار نبود (جدول ۱).

آزمون‌های آماری ANOVA و همبستگی، استفاده شد. موارد معنی‌دار تست ANOVA، با آزمون Post Hoc آنالیز گردید و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری آزمون در نظر گرفته شد.

نتایج

این مطالعه بر روی ۱۲۰ بیمار دریافت کننده پیوند کلیه انجام شد که ۲۹ بیمار ($24/2\%$) در گروه شاهد قرار گرفته، ۴۲ بیمار (35%) آملودیپین به همراه سیکلوسپورین و ۴۹ بیمار ($65/8\%$) دیلتیازم به همراه سیکلوسپورین دریافت کردند. برای مقایسه نتایج درمانی سه گروه از روش intention to treat استفاده شد. کلیه بیمارانی که وارد مرحله

جدول ۱. متغیرهای بررسی شده در بیماران در سه گروه شاهد (گروه A)، آملودیپین (گروه B) و دیلتیازم (گروه C)

P. value	گروه‌ها			متغیرها
	دیلتیازم (گروه C)	آملودیپین (گروه B)	شاهد (گروه A)	
	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	
۰/۴۳۶	۴۱/۹ ± ۱۳/۱	۳۸/۳ ± ۱۲/۶	۴۰/۵ ± ۱۴/۶	سن (سال)
۰/۸۷۶	۵۸/۷ ± ۱۳/۳	۵۹/۱ ± ۹/۱	۶۰/۷ ± ۱۴	وزن (کیلوگرم)
*۰/۰۰۰	۱۲۸/۵ ± ۲۵/۵	۱۴۰/۵ ± ۲۲/۳	۱۶۲ ± ۴۰/۶	دوز مصرفی سیکلوسپورین (mg/day)
*۰/۰۲۲	۸۹/۷ ± ۴۴/۷	۱۱۸/۸ ± ۸۲/۷	۷۷/۷ ± ۴۳/۹	غلظت صبحگاهی سیکلوسپورین (mg/dl)
۰/۰۹۰	۴۲۹/۴۷ ± ۱۸۶/۹	۵۲۵/۱۲ ± ۲۲۰/۷	۴۴۲ ± ۲۰۰/۳	غلظت ساعت دوم سیکلوسپورین (mg/dl)
۰/۱۰۷	۹۰/۳ ± ۲۱/۵	۱۰۹/۸ ± ۶۱/۴	۱۰۵/۳ ± ۴۷/۸	FBS (mg/dl)
۰/۴۷۷	۲۰۱/۸ ± ۹۴	۱۸۵/۴ ± ۶۵/۶	۱۸۱/۸ ± ۷۰/۴	تری گلیسرید (mg/dl)
*۰/۰۳۷	۱۸۰/۶ ± ۳۱/۱	۱۹۴/۸ ± ۳۶/۷	۲۰۲/۶ ± ۴۹/۳	کلسترول (mg/dl)
۰/۲۸۳	۱/۳ ± ۰/۴	۱/۳ ± ۰/۳	۱/۲ ± ۰/۲	کراتینین (mg/dl)
۰/۲۲۹	۴/۶ ± ۰/۸	۴/۴ ± ۰/۵	۴/۳ ± ۰/۸	کلسیم (mg/dl)
۰/۹۶۳	۴۷/۶ ± ۹	۴۸/۱ ± ۶/۵	۴۷/۷ ± ۸/۵	اوره (mg/dl)
۰/۵۱۶	۶ ± ۱/۹	۵/۱ ± ۱/۲	۵/۲ ± ۱/۲	اسید اوریک (mg/dl)
۰/۶۶۱	۳/۵ ± ۰/۶	۳/۷ ± ۰/۶	۳/۶ ± ۰/۷	فسفر (mg/dl)
۰/۱۵۸	۱۳۲/۶ ± ۹	۱۲۹/۲ ± ۱۰/۱	۱۳۳/۷ ± ۱۳/۲	فشارخون سیستولیک (mm Hg)
۰/۰۶۱	۸۶/۹ ± ۶/۵	۸۳/۳ ± ۶/۹	۸۶/۸ ± ۱۰/۷	فشارخون دیاستولیک (mm Hg)

*: اختلاف معنی‌دار ($P < 0/05$)

بحث

با توجه به افزایش روزافزون تعداد بیمارانی که نیاز به پیوند کلیه پیدا می‌کنند و از آنجا که سیکلوسپورین داروی اصلی پروتکل پیوند کلیه می‌باشد، با در نظر گرفتن عوارض نفروتوکسیک و افزایش دهنده فشارخون وابسته به دوز این دارو، به نظر می‌رسد هرگونه تلاش در زمینه یافتن راه‌حل برای کاهش دوز مصرفی سیکلوسپورین بدون ایجاد عوارض جانبی، بسیار ارزشمند است. در مطالعه حاضر میانگین دوز مصرفی سیکلوسپورین در گروه شاهد $162/03 \pm 40/6$ mg/d بود که این میزان قابل ملاحظه، به احتمال زیاد روند عادی بهبودی را تحت تأثیر قرار داده و باعث ایجاد عوارض جانبی پایدار می‌شود و از طرف دیگر هزینه اقتصادی سنگینی را به بیمار و سیستم درمانی کشور وارد می‌کند. با توجه به احتمال تداخل دارویی به علت مکانیسم اثر مشابه دیلتیازم و آملودیپین با متابولیسم کبدی سیکلوسپورین و کاهش دوز مورد نیاز سیکلوسپورین در بیماران، مطالعه حاضر انجام شد. در مقایسه دوز مصرفی سیکلوسپورین در سه گروه تفاوت آماری معنی‌داری نشان داده شد. بدین صورت که گروه مصرف‌کننده دیلتیازم به میزان ۲۰٪ و آملودیپین به میزان ۱۳٪ سیکلوسپورین کمتری نسبت به گروه شاهد نیاز پیدا کردند. در مطالعه Aros و همکاران نیز که بر روی ۱۹ بیمار دریافت‌کننده پیوند کلیه انجام شد، مصرف توأم دیلتیازم با سیکلوسپورین منجر به کاهش ۲۱٪ دوز مورد نیاز سیکلوسپورین در بیماران گردید (۶). در مطالعه Smith و همکاران که در سال ۱۹۹۴ بر روی ۱۰ بیمار دریافت‌کننده پیوند کلیه صورت گرفت، میزان کاهش دوز مورد نیاز سیکلوسپورین در مصرف توأم با دیلتیازم، معنی‌دار بود (۹). در مطالعه Ingsathit و همکاران میانگین دوز مصرفی سیکلوسپورین در

میانگین دوز مصرفی سیکلوسپورین در گروه شاهد $140/5 \pm 22/3$ mg/dl در گروه آملودیپین $162/03 \pm 40/6$ mg/d و در گروه دیلتیازم $128/5 \pm 25/5$ mg/d بود. تفاوت آماری میان گروه‌های شاهد و آملودیپین و نیز گروه‌های شاهد و دیلتیازم از نظر آماری معنی‌دار بود (به ترتیب $P < 0/008$ و $P < 0/000$). در مصرف توأم دیلتیازم، دوز مصرفی سیکلوسپورین ۲۰٪ و در مصرف توأم آملودیپین، دوز مصرفی سیکلوسپورین حدود ۱۳٪ کاهش پیدا کرد که این کاهش در گروه‌های سنی و جنسی مختلف، از نظر آماری متفاوت نبود.

در مورد غلظت صبحگاهی سیکلوسپورین، تفاوت آماری میان گروه‌های شاهد و آملودیپین معنی‌دار بود (در حالی که میان گروه‌های شاهد و دیلتیازم تفاوت معنی‌دار نبود) ($P = 0/626$). در مورد میزان کلسترول سرم تنها میان گروه‌های شاهد و دیلتیازم تفاوت معنی‌داری نشان داده شد ($P = 0/027$).

همبستگی بین دوز مصرفی سیکلوسپورین و غلظت صبحگاهی، در گروه شاهد با در نظر گرفتن اثر وزن بیماران، $0/0562$ با درجه آزادی ۱۰۰ و $P = 0/575$ بود که معنی‌دار نمی‌باشد. همبستگی میان دوز مصرفی سیکلوسپورین و غلظت ساعت دوم نیز معنی‌دار نبود. در هیچ‌یک از گروه‌های مصرف‌کننده دیلتیازم یا آملودیپین نیز با در نظر گرفتن اثر وزن بیماران، همبستگی معنی‌داری میان دوز مصرفی سیکلوسپورین با غلظت صبحگاهی یا ساعت دوم مشاهده نشد.

ضرایب همبستگی میان دوز مصرفی سیکلوسپورین با غلظت صبحگاهی یا ساعت دوم در هیچ‌کدام از سه گروه مورد بررسی معنی‌دار نبود.

سن و جنس است. در مطالعه Aros و همکاران نیز علی‌رغم فرضیه فعالیت بیشتر آنزیمی در زنان، در حضور دیلتیازم، تفاوت وابسته به جنسی در بین دو گروه مشاهده نشد (۶).

با توجه به نتایج به‌دست آمده از مطالعه حاضر، به‌نظر می‌رسد که مصرف دیلتیازم یا آملودیپین در کاهش دوز مورد نیاز سیکلوسپورین در بیماران دریافت‌کننده کلیه پیوندی ایمن و مؤثر باشد. هر دو دارو به‌خوبی تحمل شده و عارضه سوئی بر عملکرد کلیه برجا نگذاشتند. علاوه بر آن مصرف مسدودکننده‌های کانال کلسیمی می‌تواند تا حدودی از عوارض ناشی از مصرف سیکلوسپورین از جمله افزایش فشار ناشی از آن جلوگیری کنند (۲۲، ۲۴). بنابراین می‌توان به اثرات مفید این دو دارو در بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه امیدوار بود. مطالعات بیشتر در ارتباط با عوارض مصرف طولانی مدت این داروها در بیماران دریافت‌کننده پیوند کلیه توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

نویسندگان از آقای دکتر علی‌اکبر حق‌دوست که در تحلیل آماری این پژوهش یاری رساندند تشکر می‌کنند.

ماه اول در بیمارانی که دیلتیازم مصرف کردند، ۳۱٪ کمتر از گروه کنترل بود (۷). Pesavento و همکاران تأثیر آملودیپین بر سطح سرمی سیکلوسپورین را تا ۴۰٪ افزایش گزارش کرده‌اند (۲۲) در حالی که مطالعه Toupance و همکاران نشان داد که آملودیپین تأثیری بر سطح سرمی سیکلوسپورین نداشته است (۲۳).

در مورد سایر متغیرهای مورد بررسی در مطالعه حاضر، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نشد. در مطالعه Pesavento و همکاران با مصرف آملودیپین تغییری در سطح کراتینین سرم، BUN و MAP دیده نشد (۲۲). Aros و همکاران نیز نشان دادند که با مصرف دیلتیازم، تغییری در سطح سرمی کراتینین، پتاسیم، اوره، اسیداوریک و فشارخون به وجود نمی‌آید (۶). در حالی که در مطالعه Chanard و همکاران آملودیپین باعث کاهش معنی‌دار سطح اسیداوریک سرم گردید (۵). همچنین در بررسی Venkat و همکاران آملودیپین باعث کاهش سطح کراتینین سرم تنها ۸ هفته پس از شروع درمان شد (۱۶).

بررسی حاضر نشان داد که کاهش میزان دوز مورد نیاز سیکلوسپورین در گروه‌های دیلتیازم و آملودیپین مستقل از

The Efficacy of Amlodipine and Diltiazem in Cyclosporine Dose Adjustment with Respect to Trough and 2-hour Concentrations in Kidney Transplant Patients

Azmandian J., M.D.,¹ Sohrevardi S.M., Ph.D.,^{*2} Fazeli F., M.D.,³ Etminan A., M.D.,¹ Sarveram A., M.D.,⁴
Afzal F., Pharm.D.⁵

1. Assistant Professor of Nephrology, School of Medicine & Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences ,
Kerman , Iran
2. Assistant Professor of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy & pharmaceutical research Center, Kerman University of Medical
Sciences, Kerman, Iran
3. Assistant Professor of Urology, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
4. Resident of Internal Medicine, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
5. Pharmacist

* Corresponding author, e-mail: smsohrevardi@yahoo.com

(Received 13 Oct. 2008 Accepted 5 Feb. 2009)

Abstract

Background & Aims: Hypertension, hyperuricaemia and nephrotoxicity are some common side-effects of Cyclosporine A (CsA) treatment in renal transplant recipients. Previous studies suggest that Calcium Channel Blockers (CCB) can increase serum level of CsA and may improve graft function in patients receiving CsA. The aim of this study was to evaluate the effects of Diltiazem and Amlodipine on cyclosporine dose adjustment with respect to trough and 2-hour concentrations in renal transplant recipients treated with CsA.

Methods: This observer-blind randomized clinical trial was performed on 120 renal transplant recipients treated with CsA. Patients received either Amlodipine (5-10mg/day) or Diltiazem (90-180mg/day) for 3 months and were compared with control group receiving no CCB. Data were analyzed using ANOVA, Post Hoc and Correlation tests.

Results: Diltiazem significantly decreased CsA dosage (20%) from 162.03 ± 40.6 mg/dl to 128.5 ± 25.5 mg/dl ($P=0.000$) and Amlodipine, too, decreased it to 140.5 ± 22.3 mg/dl (13%) which was significant ($P=0.008$). Trough concentration in patients who had received Amlodipine were significantly higher than control group ($P=0.019$). Diltiazem significantly decreased Cholesterol Level ($P=0.027$) but other parameters were not significantly different between Amlodipine / Diltiazem and control groups.

Discussion: Diltiazem and Amlodipine were well tolerated in co-administration with CsA with no adverse effect on graft function and did not affect blood pressure or heart rate. Our findings support that these two CCBs can be used in clinical settings to reduce the administered dose of cyclosporine.

Keywords: Cyclosporine, Amlodipine, Diltiazem, Renal transplantation

References

1. Miller BW, Brennan DC, Murphy B, Post TW. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. Uptodate [e. book]. Version 15.2; 2007.
2. Venkat-Raman G, Feehally J, Elliott HL, Griffin P, Moore RJ, Olubodun JO, *et al.* Renal and haemodynamic effects of amlodipine and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(10): 2612-6.
3. Textor SC, Burnett JC, Romero JC, Canzanello VJ, Taler SJ, Wiesner R, *et al.* Urinary endothelin and renal vasoconstriction with CsA or FK506 after liver transplantation. *Kidney Int* 1995; 47:1426-33.
4. Rodicio JL. Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (Suppl1):S7-11.
5. Chanard J, Toupance O, Lavaud S, Hurault de Ligny B, Bernaud C, Moulin B. Amlodipine reduces cyclosporine-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(10): 2147-53.
6. Aros CA, Ardiles LG, Schneider HO, Flores CA, Alruiz PA, Jerez VR, *et al.* No gender-associated differences of cyclosporine pharmacokinetics in stable renal transplant patients treated with Diltiazem. *Transplant Proc* 2005; 37(8): 3364-6.
7. Ingsathit A, Sumethkul V, Chalermmanyakorn P, Jirasiritham S. Co-administration of diltiazem and cyclosporine for kidney transplant recipients: a four year follow-up study. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(Suppl 2): S235-41.
8. Kumana CR, Tong MKL, Li CS, Lauder IJ, Lee Jsk, Kou M, *et al.* Diltiazem co-treatment in renal transplant patients receiving microemulsion cyclosporine. *Br J Clin pharmacol* 2003; 56(6): 670-8.
9. Smith CL, Hampton EM, Pederson JA, Pennington LR, Bourne DW. Clinical and medicoeconomic impact of the cyclosporine-diltiazem interaction in renal transplant recipients. *Pharmacotherapy* 1994; 14(4): 471-81.
10. Quan DJ, Winter ME. Immunosuppressants: cyclosporine Tacrolimus, Rerolimus, and Sirolimus, In: winter ME. (editor), Basic clinical pharmacokinetics, 2004; pp1256-8.
11. Patton PR, Brunson ME, Pfaff WW, Howard RJ, Peterson JC, Ramos EL, *et al.* A preliminary report of diltiazem and ketoconazole: Their cyclosporine-sparing effect and impact on transplant outcome. *Transplantation* 1994; 57(6): 889 -92.
12. Zarghami N, Samad Zadeh S, Makhdoui KH. Influence of diltiazem on modulation of cyclosporine dose in kidney transplanted recipients. *Urmia Meical Journal* 2003; 1(14): 32-39.
13. Chrysostomou A, Walker RG, Russ GR, d'Apice AJ, Kincaid-smith P, Mathew TH. Diltiazem in renal allograft recipients receiving cyclosporine. *Transplantation* 1993; 55 (2): 300-4.
14. Kunzendorf U, Walz G, Brockmoeller J, Neumayer HH, Jochimsen F, Roots I, *et al.* Effects of diltiazem upon metabolism and immunosuppressive action of cyclosporine in kidney graft recipient. *Transplantation* 1991; 52(2): 280-4.

15. Sketris IS, Methot ME, Nicol D, Belitsky P, Knox MG. Effect of calcium – channel blockers on cyclosporine clearance and use in renal transplant patients. *Ann pharmacother* 1994; 28 (11): 1227–31.
16. Venkat-Raman G, Feehally J, Coates RA, Elliott HL, Griffin PJ, Olubodun JO, *et al.* Renal effects of amlodipine in normotensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(2): 384-8.
17. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral Monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: Its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 68(1)15: 55-62.
18. Levy G, Therivet E, Lake J, Uchida K. Patient management by Neoral C2 monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002; 73 (9): S12-8.
19. Morris RG, Russ GR, Cervelli MJ, Juneja R, McDonald SP, Mathew TH. Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporin (Neoral) at Day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. *Ther Drug Monit* 2002; 24(4): 479-86.
20. Akhlaghi F, Keolgh AM, McLachlan AJ, Kaan A. Pharmacokinetics of cyclosporine in heart transplant recipient, receiving metabolic inhibitors. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20 (4): 431-8.
21. Aros CA, Schneider HO, Flores CA, Ardiles LG, Alruiz PA, Jerez V, *et al.* Correlation between C2 and AUC 0 -4 in renal transplant patients treated with Diltiazem, *Transplant Proc* 2005; 37(3): 1580-2.
22. Pesavento TE, Jonez PA, Julian BA, Curtis JJ. Amlodipine increases cyclosporine levels in hypertensive renal transplant patients: results of a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(6): 831 - 5.
23. Toupance O, Lavaud S, Canivet E, Bernaud C, Hottton JM, Chanard J. Antihypertensive effect of amlodipine and lack of interference with cyclosporine metabolism in renal transplant recipients. *Hypertension* 1994; 24 (3): 297-300.
24. Page RL, Miller GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient. *Circulation* 2005; 111(2): 230-9.