



## บทความการศึกษาต่อเนื่อง

### ผลของสัณไอต่อการดูดซึมของยา cyclosporin

ภควดี เสริมสรรพสุข, ภ.บ., Ph.D.

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

รหัสกิจกรรม: 1007-1-000-001-12-2559

จำนวนหน่วยกิต 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 29 ธ.ค. 2559

วันที่หมดอายุ: 28 ธ.ค. 2560

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- เพื่อให้สามารถอธิบายกลไกและผลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสัณไอและยา cyclosporin

#### บทนำ

ยา cyclosporin เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ยังคงนิยมใช้ในประเทศไทย ยาในรูปแบบยาฉีดและยาสำหรับรับประทานมีข้อบ่งใช้ คือ การป้องกันการปฏิเสธอวัยวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ ตับ และไต และใช้ในการรักษาโรค autoimmune ถึงแม้ยา cyclosporin จะมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี แต่การใช้ยาชนิดนี้ถูกจำกัดจากคุณสมบัติที่มีดัชนีในการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) หากระดับยาต่ำกว่าช่วงในการรักษาจะส่งผลให้เกิดการปฏิเสธอวัยวะ และไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา และระดับความเข้มข้นของยา cyclosporin ที่สูงสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ความดันโลหิตสูง และพิษต่อระบบประสาทได้ (1-3) ดังนั้น การควบคุมระดับยาให้อยู่ในช่วงของการรักษาจึงเป็นสิ่งสำคัญ

ยา cyclosporin มีค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ทางการรับประทาน (absolute oral bioavailability) ที่ค่อนข้างต่ำ (30%) และมีความแปรปรวนภายในบุคคล และระหว่างบุคคลที่สูง (4) การดูดซึมที่ต่ำเป็นผลมาจากการที่ยามีความสามารถในการละลายน้ำต่ำและมีกระบวนการเมตาบอลิซึมรอบแรก (first-pass metabolism) สูง ทำให้เกิดการสูญเสียยาปริมาณมากก่อนที่จะถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต การพัฒนาตำรับยาให้อยู่ในรูปแบบ microemulsion จะช่วยแก้ปัญหาของการละลายน้ำต่ำ ยา cyclosporin ในตำรับ microemulsion มีค่าชีวประสิทธิผลที่สูงกว่ายาในตำรับเดิมประมาณ 23% (5)



การที่ยา cyclosporin เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A ที่มีอยู่ในทางเดินอาหารและตับ ทำให้เกิดการสูญเสียยาจาก first-pass metabolism ส่งผลให้ยามีชีวประสิทธิผลของการรับประทานที่ต่ำ และการได้รับยาร่วมกับยาหรืออาหารที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A ส่งผลให้ระดับยามีค่าสูงขึ้นหรือต่ำลง ตามลำดับ ซึ่งอาจก่อให้เกิดพิษจากยาหรือลดประสิทธิภาพของยา (6) นอกจากนี้ ยังพบว่า ยา cyclosporin เป็นสารตั้งต้นของ P-glycoprotein ซึ่งเป็น efflux transporter (7) ดังนั้น การยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein ในทางเดินอาหารอาจส่งผลเพิ่มปริมาณยาที่ถูกดูดซึมได้

ความแปรปรวนของการดูดซึมยา cyclosporin เกิดขึ้นได้จากหลายปัจจัย เช่น โรคที่เป็นร่วม เชื้อชาติ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา และยากับอาหาร เป็นต้น โดยพบว่าการดูดซึมของยา cyclosporin จะลดลงค่อนข้างมากในผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียแบบไม่รุนแรง (8) ผู้ป่วยที่เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับลำไส้เล็ก และผู้ป่วยที่มีการผ่าตัดลำไส้เล็ก ยา cyclosporin มีการดูดซึมในคนผิวดำต่ำกว่าในคนผิวขาว (30.9% และ 39.5%) (9)

### ผลของส้มโอต่อการดูดซึมของยา cyclosporin

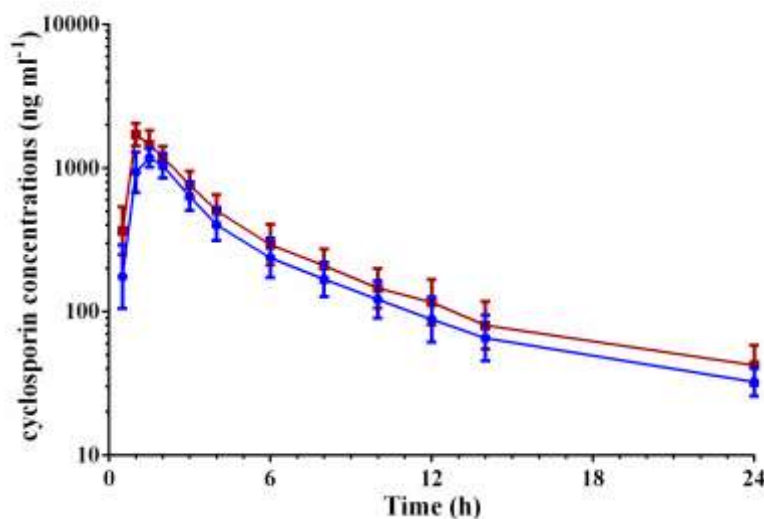
ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า น้ำเกรปฟรุต (grapefruit juice) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ที่ค่อนข้างแรง และมีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein ดังนั้น เพื่อป้องกันการเกิดพิษจากยา cyclosporin จึงมีคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงหรือระมัดระวังการรับประทาน น้ำเกรปฟรุตร่วมกับยา ส้มโอ (*Citrus grandis*) อยู่ในสกุลเดียวกับเกรปฟรุต (*Citrus paradisi*) และพบว่ามีสารในกลุ่ม furanocoumarins เช่น bergamottin และ dihydroxybergamottin เช่นเดียวกัน โดยทั้ง bergamottin และ dihydroxybergamottin มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ P-glycoprotein ดังนั้น จึงมีความน่าสนใจที่จะศึกษาผลของส้มโอต่อการดูดซึมของยา ผลการศึกษาในหลอดทดลองในสัตว์และมนุษย์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอันตรกิริยาของส้มโอต่อการดูดซึมยา cyclosporin จึงถูกรวบรวมไว้ในบทความนี้

การศึกษาในหลอดทดลองโดย Guo และคณะ พบว่า ส้มโอไทย (ไม่ได้ระบุสายพันธุ์) มีระดับ hydroxybergamottin ค่อนข้างสูง และมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ได้ถึง 48-80% ซึ่งมีฤทธิ์เท่ากับน้ำเกรปฟรุตซึ่งยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ได้ 40-80% (10)

การศึกษาในสัตว์ทดลองถึงผลของส้มโอต่อการดูดซึมของยา cyclosporin มี 2 การศึกษา การศึกษาแรกเป็นการศึกษาในหนู โดยผู้ทำการศึกษาให้ยาต้ม ซึ่งเป็นตำรับยาจีนที่มีผนังผลส้มโอเป็นส่วนประกอบแก่หนู พบว่า ยาต้มดังกล่าวมีผลเพิ่ม area under the curve (AUC) ของยา cyclosporin ถึง 97% (11) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาที่ทำในหนูที่พบว่าเปลือกของส้มโอมีผลเพิ่มชีวประสิทธิผลของการรับประทานยา cyclosporin และยา tacrolimus 100% และ 234.7% ตามลำดับ (12)



การศึกษาอันตรกิริยาของยา cyclosporin กับส้มโอในอาสาสมัครสุขภาพดีมีเพียง 2 การศึกษา โดยการศึกษารายแรกเป็นการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวแคนาดา จำนวน 12 คน โดยให้อาสาสมัครรับประทานยา cyclosporin 200 มิลลิกรัม แบบการให้ยาครั้งเดียว ร่วมกับน้ำส้มโอ (*Citrus grandis*; Sunkist Growers, Sherman Oaks, Calif) ในปริมาณ 240 มิลลิลิตร พบว่า ค่า maximum concentration ( $C_{max}$ ) และ AUC ของยาเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ยาพร้อมกับน้ำซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P\text{-value} < 0.05$ ) แต่กลุ่มผู้วิจัยให้ความเห็นว่า การเพิ่มดังกล่าวไม่มีความสำคัญทางคลินิกเนื่องจากค่า 95% confidence interval ของสัดส่วน  $C_{max}$  และ AUC ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับน้ำส้มโอกับกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับน้ำยังคงมีค่าอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ (80-125%) (13) อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาใช้น้ำส้มโอที่เตรียมจากทั้งเนื้อส้มโอ เมล็ด และเยื่อเปลือกของส้มโอ ในขณะที่ในประเทศไทยนิยมรับประทานเฉพาะเนื้อส้มโอ ดังนั้น จึงมีการศึกษาเพื่อยืนยันผลของการรับประทานเนื้อส้มโอกับยา cyclosporin ในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวไทยจำนวน 14 คน ซึ่งให้รับประทานยา cyclosporin ขนาด 200 มิลลิกรัม แบบการให้ยาครั้งเดียว ร่วมกับเนื้อส้มโอพันธุ์ทองดีปริมาณรวม 500 กรัม เปรียบเทียบกับการรับประทานยาร่วมกับน้ำปริมาณรวม 500 มิลลิลิตร โดยผลการศึกษาค้นพบว่าค่า 90% confidence interval ของสัดส่วน  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับเนื้อส้มโอกับได้รับยาร่วมกับน้ำ มีค่า 121.17-137.69% และ 126.03-146.84% ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการรับประทานยา cyclosporin ร่วมกับเนื้อส้มโอจะเพิ่มอัตราและปริมาณของยา cyclosporin ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (รูปที่ 1) เนื่องจากค่าสัดส่วนดังกล่าวมีค่าสูงกว่าขีดจำกัดบนของช่วงที่ยอมรับได้ที่ 125% ที่กำหนดไว้ในการศึกษา (14) และสูงกว่าค่าขีดจำกัดบนของช่วงที่ยอมรับสำหรับยาที่มีช่วงในการรักษาแคบ (narrow therapeutic range) ซึ่งไม่ควรเกิน 111%



รูปที่ 1 ค่าเฉลี่ยของยา cyclosporin ในเลือดต่อเวลาหลังจากให้ยา cyclosporin ขนาด 200 มิลลิกรัม แบบ single-dose โดยการรับประทานร่วมกับกลีบส้มโอ (■) และน้ำ (●) (14)



นอกจากนี้ ค่า terminal half-life ( $t_{1/2}$ ) ของยา cyclosporin ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับเนื้อส้มโอกับกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับน้ำไม่มีความแตกต่างกัน แสดงให้เห็นว่าส้มโอไม่น่าจะมีผลต่อกระบวนการกำจัดยา ดังนั้นฤทธิ์ของส้มโอในการเพิ่มปริมาณยา cyclosporin ในร่างกาย น่าจะเกิดขึ้นที่ผนังทางเดินอาหารมากกว่าที่ตับ (13, 14)

กลไกในการอธิบายการเกิดอันตรกิริยาของส้มโอกับยา cyclosporin ยังคงไม่แน่ชัด อาจเกิดได้จากฤทธิ์ของส้มโอในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A และ P-glycoprotein อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาฤทธิ์ของส้มโอต่อ P-glycoprotein ในหลอดทดลองนั้น ยังคงมีความขัดแย้งและยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน

การศึกษาใน microsome จากตับของมนุษย์ พบว่า น้ำส้มโอมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A (15, 16) แต่ยังไม่สามารถระบุสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ดังกล่าวได้ชัดเจน โดยสารที่คาดว่ามียฤทธิ์ คือ สารในกลุ่ม furanocoumarins เช่น bergamottin และ dihydroxybergamottin แต่การศึกษาของ Egashira และคณะพบว่า สารสกัดส้มโอ I (*C. grandis* from Oita; Banpei-yu), ส้มโอ II (*C. grandis* from Nagasaki; Hirado-Buntan) และส้มโอ III (*C. grandis* from Kochi; Tosa-Buntan) มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ใกล้เคียงกัน แต่มีส่วนประกอบที่แตกต่างกัน โดยสารสกัดส้มโอ I มีระดับ dihydroxybergamottin และ bergamottin สูงเท่ากับน้ำเกรปฟรุต สารสกัดส้มโอ II มีระดับของ bergamottin ค่อนข้างต่ำ และตรวจไม่พบ dihydroxybergamottin ในขณะที่สารสกัดส้มโอ III ตรวจไม่พบสารทั้งสองตัว ซึ่งผลการศึกษาชิ้นนี้สะท้อนให้เห็นว่า dihydroxybergamottin และ bergamottin อาจมีผลแค่เพียงบางส่วนต่อฤทธิ์ของส้มโอในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ฤทธิ์ของส้มโอจึงน่าจะเกิดจากผลของสารสำคัญตัวอื่นร่วมด้วย (16) มีรายงานการศึกษาในหลอดทดลองถึงฤทธิ์ของ flavonoids ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 โดย flavonoids ที่พบในส้มโอพันธุ์ทองดี คือ luteolin, kaempferol, apigenin, hesperetin และ myricetin (17) ส่วนส้มโอพันธุ์ Hirado buntan มีรายงานพบ flavonoids เช่น naringin, rhoifolin, neoponcirin, hesperidin, taxifolin, neoeriocitrin, quercetin และ nobiletin (18) อย่างไรก็ตาม การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีซึ่งได้รับ flavonoids เช่น naringin และ quercetin ไม่พบผลต่อยาที่เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ CYP3A เช่น nisoldipine และ nifedipine (19, 20)

นอกจากนี้ ในการศึกษาส่วนประกอบและปริมาณของสารสำคัญในส้มโอ เช่น furanocoumarins และ flavonoids พบว่า มีความแตกต่างกันระหว่างสายพันธุ์ หรือแหล่งที่มา (10, 18, 21) ดังได้กล่าวข้างต้น สารสกัดส้มโอ I, II และ III มีปริมาณของสาร furanocoumarins ที่แตกต่างกัน (16) ส้มโอพันธุ์ทองดีมีปริมาณของ flavonoids ที่สูงเท่ากับส้มโอพันธุ์ทับทิมสยาม และมีค่าสูงกว่าส้มโอพันธุ์ขาวแตงกวา และพันธุ์ขาวน้ำผึ้ง (17) Guo และคณะพบว่า ส้มโอไทยซึ่งมีเนื้อสีชมพูมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ได้ 48% ในขณะที่ส้มโอไทยซึ่งมีเนื้อสีขาวมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ได้ 63% (21) โดยในการศึกษาดังกล่าวไม่ได้ระบุถึงพันธุ์ส้มโอที่ใช้ในการศึกษา ตัวอย่างส้มโอเนื้อสีขาวในประเทศไทยคือ ส้มโอพันธุ์ขาวจีบ พันธุ์ขาวพวง พันธุ์ขาวใหญ่ เป็นต้น และตัวอย่างของพันธุ์ส้มโอที่มีเนื้อสีชมพูคือ พันธุ์ทองดี พันธุ์ท่าซอย พันธุ์ทับทิมสยาม เป็นต้น



สำหรับผลของส้มโอต่อ P-glycoprotein นั้น การศึกษาของ Xu และคณะพบว่ายา digoxin ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ P-glycoprotein ถูกยับยั้งการขนส่งผ่านเซลล์ลำไส้ Caco-2 โดยน้ำเกรปฟรุต และน้ำส้มโอ (22) ในขณะที่การศึกษาของ Egashira พบว่าสารสกัดจากน้ำเกรปฟรุต และส้มโอ (ไม่ได้ระบุสายพันธุ์) มีผลเพียงเล็กน้อยต่อการขนส่ง tacrolimus และยา digoxin ผ่านเซลล์ Caco-2 (16)

ถึงแม้การศึกษาจะแสดงผลว่า การรับประทานเนื้อส้มโอปริมาณ 500 กรัม จะมีผลเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา cyclosporin แต่ไม่สามารถสรุปได้ว่า การรับประทานส้มโอร่วมกับยา cyclosporin จะมีผลเพิ่มชีวประสิทธิผลอย่างมีนัยสำคัญเสมอ เนื่องจากการเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาอาจจะขึ้นอยู่กับสภาวะของผู้ป่วย เช่น โรคที่เป็นร่วม ยาที่ได้รับร่วม อาหารอื่นๆ ที่ได้รับร่วม เป็นต้น และอาจขึ้นกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับส้มโอ เช่น ปริมาณส้มโอที่รับประทาน จำนวนครั้งที่รับประทาน แหล่งที่มาของส้มโอ วิธีการเลี้ยงส้มโอ วิธีการเก็บเกี่ยวผลส้มโอ ฤดูกาลเก็บเกี่ยว สายพันธุ์ของส้มโอ วิธีการและระยะเวลาการเก็บส้มโอ วิธีเตรียมส้มโอสำหรับรับประทาน ซึ่งอาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณสารสำคัญภายในส้มโอที่มีผลต่อกลไกในการเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาได้ และเนื่องจากปัจจัยต่างๆ นี้อาจมีผลเพิ่มความแปรปรวนของชีวประสิทธิผลของยา cyclosporine จึงไม่แนะนำให้รับประทานส้มโอร่วมกับยา cyclosporin เพื่อหวังผลในการเพิ่มชีวประสิทธิผลและประสิทธิภาพในการรักษาของยา เพราะการที่ไม่สามารถควบคุมปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ให้คงที่ได้ จะทำให้การรับประทานส้มโอร่วมกับยาส่งผลต่ออัตราและปริมาณการดูดซึมของยาอย่างไม่สม่ำเสมอทำให้ยากต่อการปรับขนาดยาในการรักษา

## สรุป

การรับประทานเนื้อส้มโอในปริมาณมาก เช่น 500 กรัม ร่วมกับการรับประทานยา cyclosporin มีผลเพิ่มระดับยา และปริมาณยา cyclosporin ในร่างกาย โดยกลไกการเกิดอันตรกิริยายังคงไม่มีข้อสรุปแน่ชัด และยังไม่สามารถระบุสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ได้ โดยสารที่คาดว่าจะมีฤทธิ์คือสารในกลุ่ม furanocoumarins และ flavonoid จากหลักฐานในปัจจุบันสามารถสรุปได้ว่าส้มโอมีฤทธิ์เพิ่มการดูดซึมยา โดยไม่มีผลต่อการกำจัดยา ฤทธิ์ของส้มโอเกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ในทางเดินอาหารเป็นหลัก ส่วนผลต่อ P-glycoprotein ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุป ผู้ป่วยที่ต้องรับประทานยา cyclosporin เป็นประจำทุกวันควรได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการรับประทานส้มโอ เพื่อลดโอกาสการเกิดพิษ หากผู้ป่วยรับประทานส้มโอไม่ว่าจะปริมาณมากหรือน้อยควรแจ้งแพทย์ หรือเภสัชกรเพื่อติดตามอาการหรือตรวจวัดระดับยาเพื่อเฝ้าระวังการเกิดพิษจากยา



## เอกสารอ้างอิง

1. Hauben M. Cyclosporine Neurotoxicity. *Pharmacotherapy*. 1996;16(4):576-83.
2. Klintmalm G, Sawe J, Ringden O, von Bahr C, Magnusson A. Cyclosporine plasma levels in renal transplant patients. Association with renal toxicity and allograft rejection. *Transplantation*. 1985;39(2):132-7.
3. Porter GA, Bennett WM, Sheps SG. Cyclosporine-associated hypertension. National High Blood Pressure Education Program. *Arch intern med*. 1990;150(2):280-3.
4. Lindholm A, Henricsson S, Lind M, Dahlqvist R. Intraindividual variability in the relative systemic availability of cyclosporin after oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;34(5):461-4.
5. Anderson IF, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Gilboe IM, Nissila M, et al. Conversion of patients with rheumatoid arthritis from the conventional to a microemulsion formulation of cyclosporine: a double blind comparison to screen for differences in safety, efficacy, and pharmacokinetics. *J Rheumatol*. 1999;26(3):556-62.
6. Haddad A, Davis M, Lagman R. The pharmacological importance of cytochrome CYP3A4 in the palliation of symptoms: review and recommendations for avoiding adverse drug interactions. *Support Care Cancer*. 2007;15(3):251-7.
7. Llaudo I, Colom H, Gimenez-Bonafe P, Torras J, Caldes A, Sarrias M, et al. Do drug transporter (ABCB1) SNPs and P-glycoprotein function influence cyclosporine and macrolides exposure in renal transplant patients? Results of the pharmacogenomic substudy within the symphony study. *Transpl Int*. 2013;26(2):177-86.
8. McMillan MA. Clinical pharmacokinetics of cyclosporin. *Pharmacol Ther*. 1989;42(1):135-56.
9. First MR, Schroeder TJ, Monaco AP, Simpson MA, Curtis JJ, Armenti VT. Cyclosporine bioavailability: dosing implications and impact on clinical outcomes in select transplantation subpopulations. *Clin Transplant*. 1996;10(1 Pt 1):55-9.
10. Guo LQ, Chen QY, Wang X, Liu YX, Chu XM, Cao XM, et al. Different roles of pummelo furanocoumarin and cytochrome P450 3A5\*3 polymorphism in the fate and action of felodipine. *Curr Drug Metab*. 2007;8(6):623-30.



- 11.Hou YC, Hsiu SL, Tsao CW, Wang YH, Chao PD. Acute intoxication of cyclosporin caused by coadministration of decoctions of the fruits of *Citrus aurantium* and the Pericarps of *Citrus grandis*. *Planta Med.* 2000;66(7):653-5.
- 12.Lin SP, Chao PD, Tsai SY, Wang MJ, Hou YC. *Citrus grandis* peel increases the bioavailability of cyclosporine and tacrolimus, two important immunosuppressants, in rats. *J Med Food.* 2011;14(11):1463-8.
- 13.Grenier J, Fradette C, Morelli G, Merritt GJ, Vranderick M, Ducharme MP. Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(3):255-62.
- 14.Anlamlert W, Sermsappasuk P, Yokubol D, Jones S. Pomelo enhances cyclosporine bioavailability in healthy male Thai volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(4):377-83.
- 15.Egashira K, Fukuda E, Onga T, Yogi Y, Matsuya F, Koyabu N, et al. Pomelo-induced increase in the blood level of tacrolimus in a renal transplant patient. *Transplantation.* 2003;75(7):1057.
- 16.Egashira K, Ohtani H, Itoh S, Koyabu N, Tsujimoto M, Murakami H, et al. Inhibitory effects of pomelo on the metabolism of tacrolimus and the activities of CYP3A4 and P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(8):828-33.
- 17.Kongkachuichai R, Charoensiri R, Sungpuag P. Carotenoid, flavonoid profiles and dietary fiber contents of fruits commonly consumed in Thailand. *Int J Food Sci Nutr.* 2010;61(5):536-48.
- 18.Kawaii S, Tomono Y, Katase E, Ogawa K, Yano M. Quantitation of flavonoid constituents in citrus fruits. *J Agric Food Chem.* 1999;47(9):3565-71.
- 19.Bailey DG, Arnold JM, Strong HA, Munoz C, Spence JD. Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54(6):589-94.
- 20.Rashid J, McKinstry C, Renwick AG, Dirnhuber M, Waller DG, George CF. Quercetin, an in vitro inhibitor of CYP3A, does not contribute to the interaction between nifedipine and grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;36(5):460-3.
- 21.Guo L-Q, Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y. Role of Furanocoumarin Derivatives on grapefruit Juice-Mediated Inhibition of Human CYP3A Activity. *Drug Metab Dispos.* 2000;28(7):766-71.



22.Xu J, Go ML, Lim LY. Modulation of digoxin transport across Caco-2 cell monolayers by citrus fruit juices: lime, lemon, grapefruit, and pummelo. Pharm Res. 2003;20(2):169-76.